

Н. Е. Моногарова, А. А. Минаев, Т. В. Мороз, А. В. Семендяева, А. В. Глухов СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ И КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: КОМУ, КОГДА И КАК НАЗНАЧИТЬ?

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

С начала 1990-х годов общие принципы лечения бронхиальной астмы не претерпели существенных изменений. Как правило, пациенты получают средства базисной терапии (противовоспалительные препараты, чаще ингаляционные кортикостероиды — ИКС) и β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) для купирования приступов удушья. Подобная схема лечения с использованием двух ингаляторов позволяет эффективно воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания. С появлением β_2 -агонистов длительного действия (БАДД) появилась возможность усилить базисную терапию за счёт присоединения их к ингаляционному кортикостероиду. Базисная терапия БА комбинацией ИКС и β_2 -агониста длительного действия оказалась существенно эффективнее, чем применение этих препаратов по отдельности. Использование фиксированных комбинаций БАДД и ИКС способствует лучшему контролю симптомов астмы [3, 11].

В исследовании GOAL было установлено, что терапия, направленная на достижение и поддержание контроля (увеличение объёма терапии до достижения полного контроля или максимальной дозы изучавшихся препаратов), позволяет у большинства пациентов добиться контроля заболевания [3, 11].

Одним из новых и, в то же время, наиболее изученных подходов к лечению персистирующей БА является применение Симбикорта Турбухалера 160/4,5 как для базисной терапии, так и для купирования симптомов (режим SMART — Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Пациент использует один ингалятор «на все случаи жизни» — и для регулярного базисного лечения, и для снятия приступов удушья [1, 2, 3, 4].

Купирование симптомов БА с помощью Симбикорта возможно благодаря быстрому началу действия (через 1–3 мин после ингаляции) формотерола, входящего в состав препарата [11]. Применяя Симбикорт вместо β_2 -агониста короткого действия, пациенты одновременно с купированием симптомов автоматически усиливают противовоспалительную терапию ИКС в ответ на самые первые признаки ухудшения симптомов и тем самым предотвращают возможное развитие обострения и сохраняют контроль заболевания. Высокая эффективность терапии Симбикортом Турбухалером обусловлена тем, что при каждой ингаляции по требованию пациент получает и противовоспалительное лечение [9].

В настоящее время концепция применения только Симбикорта Турбухалера и для базисной терапии, и для купирования симптомов, имеет мощную доказательную базу в виде результатов 7 крупных международных исследований, в которых приняли участие 16 528 пациен-

тов с различной степенью тяжести заболевания, включая тяжёлую БА [2].

Основная и главная цель лечения астмы — достижение контроля заболевания [11]. Сегодня в контроле астмы выделяют два компонента: текущий контроль (в последние 1–4 недели) и будущие риски (месяцы и годы).

Текущий контроль включает в себя оценку частоты возникновения симптомов и использования препаратов по требованию, оценку переносимости физической нагрузки и показателей функции лёгких.

Будущие риски возможно уменьшить путем предотвращения развития обострений и прогрессирующего снижения функции лёгких, а также путем минимизации побочных эффектов проводимого лечения [18]. Любое обострение астмы, особенно тяжёлое, приводит к снижению функции лёгких, которое зачастую сохраняется длительное время и далеко не всегда восстанавливается до исходного уровня, ухудшая прогноз заболевания [11, 6].

Тяжёлое обострение астмы сопровождается значительным уменьшением воздушного потока вследствие бронхоспазма, отёка и гиперсекреции, что затрудняет проникновение ИКС в дыхательные пути. Именно из-за этого для лечения обострений БА чаще используются системные ГКС. Традиционно пациенты на фоне базисной терапии ИКС и БАДД принимают β_2 -агонист короткого действия для купирования симптомов, частота ингаляций которого увеличивается при развитии обострения. Если усилить противовоспалительную терапию с момента появления первых симптомов обострения, можно предотвратить его дальнейшее развитие. Доказанная возможность эффективно лечить заболевание, купировать симптомы астмы и предупредить развитие обострения — назначить Симбикорт Турбухалер для базисной терапии и, вместо БАКД, для купирования симптомов. Принимая Симбикорт по требованию, пациент автоматически увеличивает дозу ИКС и уже при самых ранних признаках ухудшения астмы обеспечивает адекватное усиление терапии и сохраняет контроль заболевания [1, 2, 3, 7, 8, 9].

Концепция лечения Симбикортом Турбухалером не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счёт быстрого и эффективного увеличения дозы ИКС при обеспечении доставки противовоспалительного компонента препарата благодаря бронхолитическому действию формотерола. Так, при необходимости суточная доза ИКС может увеличиваться в несколько раз по сравнению с исходной. С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях исчезает, вследствие чего суммарная средняя суточная доза ИКС при этом подходе к лечению оказывается ниже, чем при применении традиционных подходов [13].

Основной вопрос, который задают врачи и пациенты: кому подходит Симбикорт Турбухалер в режиме базисной терапии и купирования симптомов?

Пациентов, которые обращаются к врачу в клинической практике, условно можно разделить на группы:

- стероид-наивные, которые получают только β_2 -агонист короткого действия;
- использующие низкие дозы ИКС, но не достигшие контроля БА;
- использующие низкие дозы ИКС и БАДД, у которых не достигнут контроль астмы;
- использующие высокие дозы ИКС и БАДД;
- принимающие другие медикаменты, в т.ч. преднизолон;
- пациенты с низкой приверженностью к лечению (низким комплаенсом).

Что касается первой категории больных, стероид-наивных пациентов, которые не получают ИКС, а используют только БАДД для купирования приступов астмы — данных о необходимости применения комбинации ИКС и БАДД у этой категории на сегодня нет (GINA, 2008).

Вторая группа пациентов — больные, которые не достигли адекватного контроля при использовании низких доз ИКС. В данной ситуации у врача есть три возможных варианта лечения пациента:

- 1) увеличить дозу ИКС,
- 2) добавить β_2 -агонист длительного действия или
- 3) назначить Симбикорт Турбухалер для базисной терапии и купирования симптомов.

Для изучения эффективности высоких доз ИКС (2–4 раза выше исходной дозы) в сравнении с концепцией лечения единым ингалятором Симбикортом Турбухалером было проведено 2 клинических исследования STEAM и STAY [14, 15]. Результаты исследований показали, что Симбикорт в режиме SMART значительно уменьшал симптомы БА, включая ночные проявления заболевания, по сравнению с группой больных, которой назначали высокие дозы будесонида и β_2 -агонист короткого действия по требованию (рис. 1).

Прирост пиковой скорости выдоха у больных после 6 мес терапии SMART оказался в 3,6 раза выше ($p < 0,001$), чем при лечении будесонидом (в 2 раза более высокой дозе, чем Симбикорт) [15]. Симбикорт в режиме SMART снижает риск обострения БА на 39 % ($p < 0,001$) по сравнению с будесонидом (в 2 раза более высокой дозе, чем Симбикорт) [17].

В исследовании STAY было отмечено, Симбикорт в режиме SMART более эффективно (на 45 %) предотвращает обострения БА, чем Симбикорт в обычном режиме или будесонид в четырехкратной дозе ($p < 0,001$) (рис. 2) [14].

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность Симбикорта в режиме базисной терапии и купирования симптомов в сравнении с более высокими дозами ИКС.

Второй вариант лечения пациентов, не достигших адекватного контроля при использовании низких доз ИКС — это присоединение к лечению β_2 -агониста длительного действия. Насколько эффективен такой подход к терапии в сравнении с концепцией лечения единым ингалятором Симбикорт Турбухалер?

В исследовании SMILE пациенты были рандомизированы на три группы в зависимости от вида терапии по требованию (тербуталин, формотерол или Симбикорт), которая назначалась на фоне базисного лечения Симбикортом 160/4,5 мкг 2 раза в сутки всем пациентам. В результате исследования было отмечено, что Симбикорт в режиме базисной терапии и по требованию значительно снижал риск обострений астмы: на 27 % в сравнении с формотеролом и на 45 % в сравнении с тербуталином (рис. 3) [16].

Данное исследование доказало, что терапия Симбикортом в режиме SMART более эффективна, чем добавление β_2 -агониста длительного действия к ИКС. Режим SMART подходит пациентам, у которых неэффективно лечение низкими дозами ИКС, и обеспечивает контроль астмы [14, 16].

Таким образом, применение высоких доз ИКС как в виде монотерапии, так и составе комбинации препаратов, на сегодняшний день уже не является ни единственным, ни терапевтически более эффективным методом терапии БА в тех случаях, когда не удается достигнуть контроля над заболеванием при применении более низких доз ИКС. С точки зрения доказательной медицины временное увеличение дозы ИКС, соответствующее потребностям больного, позволяет добиться более значительных результатов. В первую очередь, речь идет о более надежной профилактике обострений при эффективном контроле

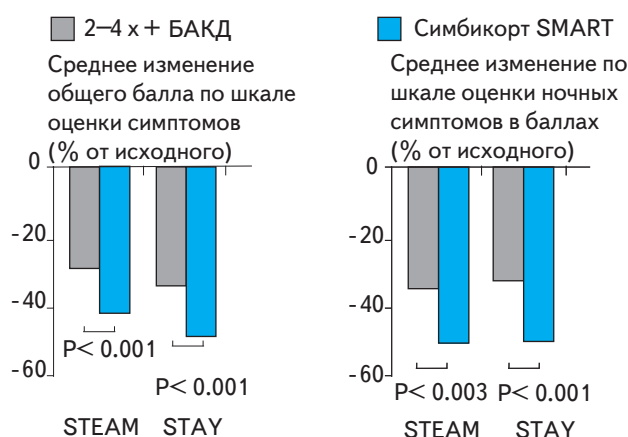


Рис. 1. Контроль симптомов астмы: Симбикорт SMART в сравнении с более высокими дозами ИКС + БАКД [14, 15]

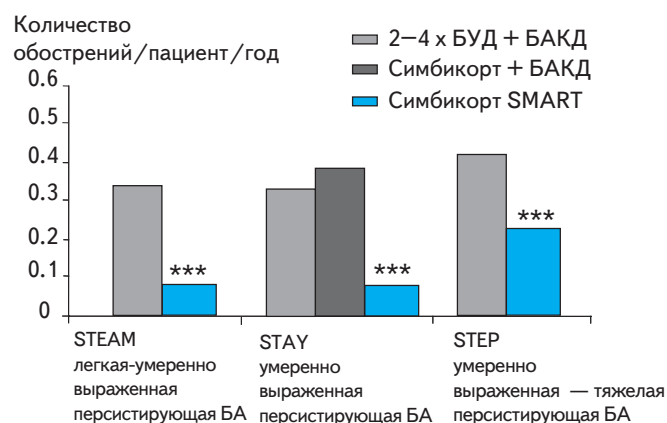


Рис. 2. Уменьшение числа тяжелых обострений при применении Симбикорта в режиме SMART [14, 15, 17]

ле БА, что достигается благодаря автоматическому повышению дозы ИКС непосредственно в момент ухудшения состояния больного. С другой стороны, пациенты, применяющие концепцию лечения единым ингалятором Симбикортом Турбухалером, получают в среднем более низкие дозы ИКС, и риск развития нежелательных эффектов ИКС-терапии у них меньше.

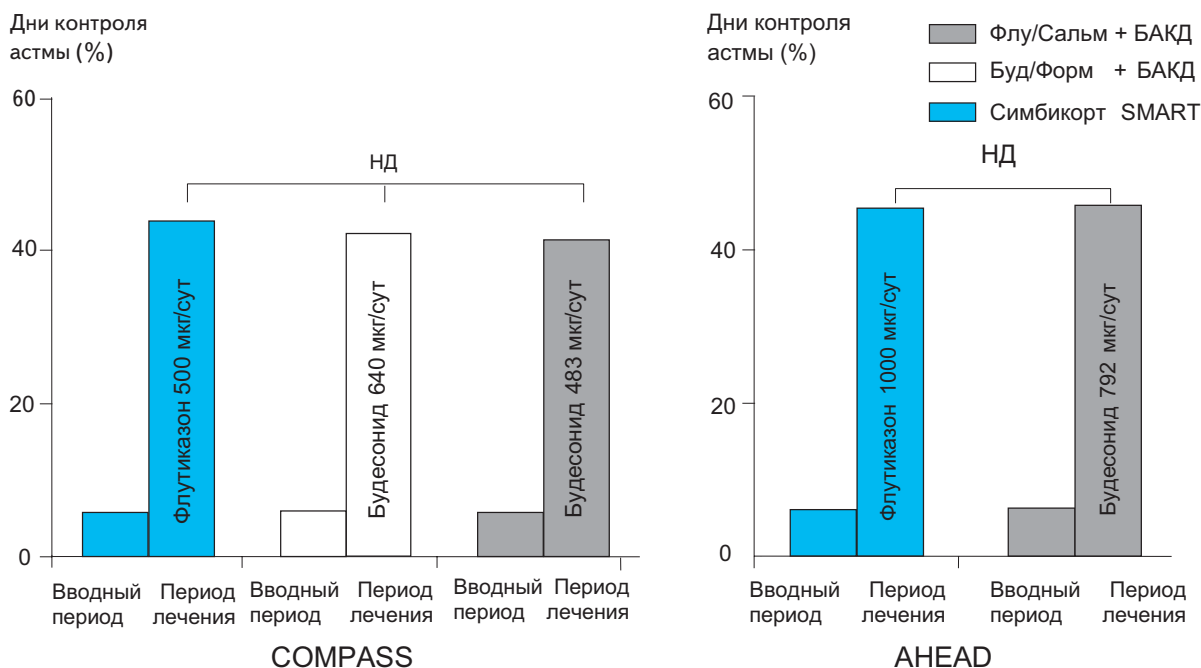
Преимущества лечения Симбикортом в режиме SMART у следующей группы — пациентов, использующих высокие дозы ИКС и β_2 -агонисты длительного дей-

ствия, продемонстрированы в исследованиях COMPASS и AHEAD.

В исследовании COMPASS проводилось сравнение двух высокоэффективных схем лечения БА: Симбикорт Турбухалер для поддерживающей терапии и купирования симптомов и салметерол/флутиказон в 2 раза большей дозе (100/500 мкг/сут) с дополнительным применением тербуталина по требованию. Установлено, что эти режимы терапии одинаково эффективны в увеличении количества дней контроля астмы (рис. 4), уменьше-



Рис. 3. Симбикорт Турбухалер при применении по требованию на фоне базисной терапии предотвращает развитие обострений (исследование SMILE) [16]



Дни контроля астмы = день полного контроля, т.е. 24 часа без симптомов, без использования препаратов для купирования симптомов и без ночных пробуждений

Рис. 4. Сопоставимое улучшение ежедневных симптомов: Симбикорт SMART в сравнении с более высокими дозами ИКС/БАДД + БАКД [10, 13]

нии выраженности симптомов и частоты использования ингаляций по требованию, улучшении функции легких [8, 12, 13].

Исследование COMPASS также показало, что в группе лечения Симбикортом в режиме SMART частота обострений БА оказалась на 39 % меньше, чем при терапии салметеролом/флутиказоном+БАКД ($p < 0,01$) и на 28 % меньше, чем при лечении Симбикортом+БАКД ($p < 0,01$) (рис. 5). При этом суммарная средняя суточная доза ИКС в группе SMART была на 25 % меньше, чем в группах сравнения (рис. 6) [13].

В исследовании AHEAD 2 309 пациентов с БА были рандомизированы в две группы лечения Симбикортом Турбухалер для базисной терапии и купирования симптомов (160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза/сут + по требованию) или салметеролом/флутиказоном (50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза/сут + БАКД по требованию). Не установлено преимуществ постоянного приема высо-

ких доз салметерола/флутиказона в сравнении с режимом SMART: группы статистически значимо не отличались по числу дней контроля БА и другим изучавшимся параметрам ежедневного контроля (рис. 4). Но при этом пациенты, рандомизированные для лечения Симбикортом Турбухалером, получали меньшую суммарную среднюю суточную дозу ИКС (1238 мкг в день в пересчете на беклометазона дипропионат) по сравнению с больными в группе салметерола/флутиказона (2000 мкг в день в пересчете на беклометазона дипропионат). Отмечено достоверное снижение количества обострений в группе Симбикорт SMART на 21 % (рис. 5) [10].

Анализируя результаты исследований COMPASS и AHEAD, следует отметить, что в сравнении с более высокими, в т.ч. максимально допустимыми, дозами салметерола/флутиказона + БАКД, использование Симбикорта Турбухалера в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов снижает частоту

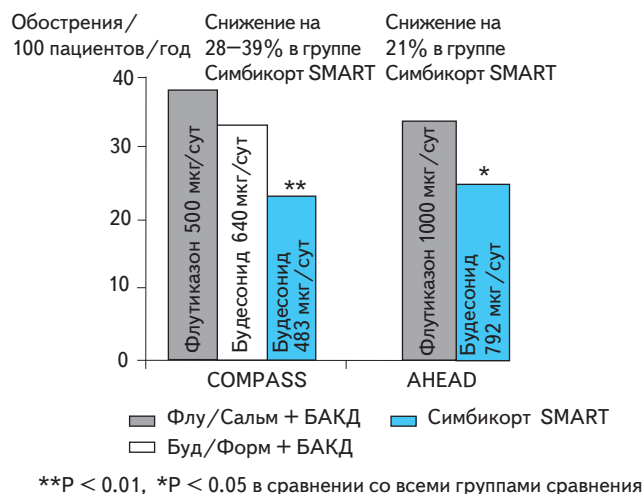


Рис. 5. Снижение частоты обострений у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА: Симбикорт SMART в сравнении с более высокими дозами ИКС/БАДД + БАКД [10, 13]

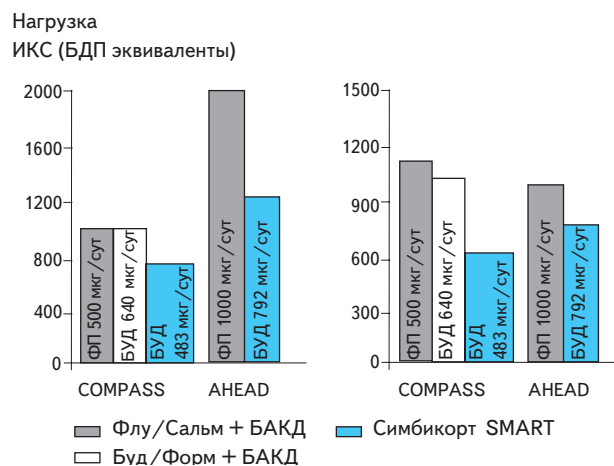


Рис. 6. Уменьшение нагрузки кортикостероидами при терапии Симбикорт SMART в сравнении с ИКС/БАДД + БАКД [10, 13]

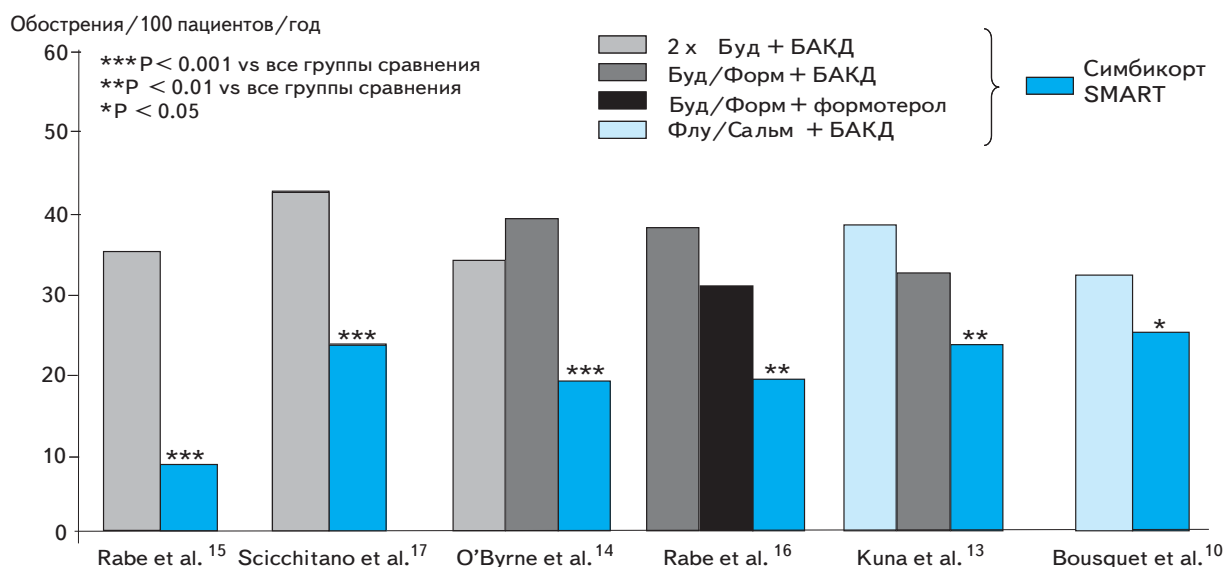


Рис. 7. Симбикорт SMART стойко снижает частоту обострений в сравнении с традиционными режимами терапии [10, 13, 14, 15, 16, 17]

обострений БА и госпитализаций, обеспечивает дополнительную защиту пациентов, у которых все же отмечаются эпизоды ухудшения течения БА, несмотря на проводимую адекватную базисную терапию. В обеих группах лечения были сходными другие показатели контроля БА, но применение Симбикорта в режиме SMART привело к значительному снижению суммарной средней суточной дозы ИКС. Эти результаты подтверждают, что использование Симбикорта Турбухалера в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов является наиболее эффективным подходом к лечению пациентов с БА средней тяжести и с тяжелой БА.

Реальная клиническая практика также показала преимущества концепции лечения БА единым ингалятором Симбикорт Турбухалер. Так, в исследовании COSMOS риск развития первого обострения БА в группе SMART оказался на 25 % ниже, чем при лечении салметеролом/флутиказоном [19]. Кроме того, при использовании Симбикорта Турбухалера для базисной терапии и купирования симптомов:

- на 34 % сократилось число дней приема системных глюкокортикостероидов при обострении БА;
- на 24 % уменьшилось число внеплановых визитов;
- на 16 % сократилось количество обращений за неотложной помощью;
- на 37 % уменьшилась продолжительность госпитализаций по поводу БА.

Средняя продолжительность госпитализации у больных, получавших фиксированную дозу салметерола/флутиказона, составляла 7,2 дня, а в группе Симбикорт SMART — всего 5,9 дня.

Применяя единый ингалятор Симбикорт Турбухалер, 76 % больных достигли контроля БА, в то время как при приеме салметерола/флутиказона это удалось только 66 % пациентов ($p = 0,01$) [19].

Таким образом, использование Симбикорта Турбухалера для базисной терапии и купирования симптомов более эффективно, чем применение высоких доз ИКС в сочетании с β_2 -агонистами пролонгированного действия.

С каким бы режимом терапии не сравнивали Симбикорт SMART по влиянию на будущие риски контроля БА, а именно количество обострений, этот метод терапии имеет достоверные преимущества (рис. 7).

При назначении единого ингалятора Симбикорт Турбухалер не следует опасаться, что больные будут часто и подолгу использовать высокие дозы препарата. Проведенные исследования показали, что только 0,8 % дней в году больные получали дополнительно более 6 ингаляций, а в течение 56 % дней пациенты не использовали дополнительно ни одной ингаляции, что свидетельствует о контроле симптомов заболевания (обобщенные данные всех исследований, рис.8) [13, 14, 15, 16, 17].

У следующей группы пациентов — больных БА, которые получают другие препараты, в т.ч. преднизолон, — исследования по применению Симбикорта в режиме SMART не проводились.

Пациенты с низкой приверженностью к лечению зачастую применяют только бронхорасширяющие средства, поскольку они «помогают». Однако препараты «скорой помощи» (например, сальбутамол) не влияют на воспаление, которое лежит в основе возникновения симптомов. Поэтому использование Симбикорта и для

% дней применения
Симбикорта по требованию



Рис. 8. Пациентам, использовавшим Симбикорт в режиме SMART, в большинстве дней не требовалось применение ингаляций по требованию (STEAM, STAY, STEP, SMILE и COMPASS) [13, 14, 15, 16, 17]

снятия острых симптомов у пациентов с низкой приверженностью к терапии гарантирует автоматическое применение необходимого ИКС.

Терапия единым ингалятором не подходит пациентам, у которых диагноз БА не установлен, пациентам, которые бесконтрольно используют БАКД при отсутствии симптомов БА, стероид-наивным пациентам, которые никогда не принимали ИКС, пациентам, принимающим преднизолон [9].

Вывод очевиден: Симбикорт Турбухалер в режиме базисной терапии и по требованию — наиболее эффективный и современный подход к лечению БА. Концепция использования единого ингалятора Симбикорт Турбухалер подходит пациентам с БА, которым показано назначение комбинации ИКС и БАДД. Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг назначается по 1 ингаляции (при тяжелой БА — 2) 2 раза в сутки в качестве базисной терапии и по требованию для купирования симптомов. Суммарное количество ингаляций в сутки не должно превышать 12, одновременно не должно использоваться более 6 ингаляций. Если сохраняется высокая потребность в дополнительных ингаляциях (более 8 раз в сутки) в течение 2–3 дней, пациенту следует обратиться к лечащему врачу.

С позиции доказательной медицины (уровень доказательности А, GINA 2008) терапия БА единым ингалятором Симбикорт Турбухалер имеет преимущества перед использованием высоких доз ИКС (увеличение дозы ИКС в 2–4 раза), применением БАДД и ИКС в низких дозах, а также по сравнению с фиксированными комбинациями высоких доз ИКС и β_2 -агониста длительного действия. Данный подход прост и понятен пациенту, благодаря чему достигается более высокая приверженность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А. С., Архипов В. В., Цой А. Н. SMART — новая концепция применения симбикорта у больных бронхиальной астмой // Украинський пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 51–54.
2. Лазарева Н. Б., Карлов А. И., Архипов В. В. Существует ли альтернатива применению высоких доз ингаляционных ГКС для

- достижения контроля над бронхиальной астмой? — Пульмонология. — 2008. — № 4.
3. *Ненашева Н. М.* Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 91–96.
 4. *Огородова Л. М., Деев И. А., Селиванова П. А.* GINA 2006: контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 98–103.
 5. *Петровский Ф. И., Огородова Л. М.* Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы // Пульмонология. — 2008. — № 3. — С. 84–88.
 6. *Петровский Ф. И.* Симбикорт для базисной и симптоматической терапии бронхиальной астмы: соответствие целям лечения и требованиям больных // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 2. — С. 23–28.
 7. *Цой А. Н., Архипов В. В., Чапурин С. А., Чурилин Ю. Ю.* Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 2007. — № 3. — С. 34–40.
 8. *Фещенко Ю. А.* Влияние терапии в режиме SMART на обострения бронхиальной астмы // Здоров'я України — 2008. — № 3/1 — С. 28–29.
 9. *Юдина Л. В.* Реалии и новые перспективы в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Здоров'я України. — 2008. — № 9. — С. 36–37.
 10. *Bousquet J. et al.* Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone // Respiratory medicine. — 2007. — Vol. 101. — P. 2437–2446.
 11. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report. — 2008 // <http://www.ginasthma.com>.
 12. *Kuna P. et al.* Budesonide/formoterol for maintenance and relief versus higher dose ICS/LABA therapy: Analysis of outcomes in patients symptomatic on high-dose steroids // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 30, Suppl. 51. — Abs. P2152.
 13. *Kuna P. et al.* Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — V. 61, № 5. — P. 725–736.
 14. *O'Byrne P. M. et al.* Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — V. 171. — P. 129–136.
 15. *Rabe K. et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomised, double-blind trial // Chest. — 2006. — V. 129. — P. 246–256.
 16. *Rabe K. et al.* Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study // Lancet. — 2006. — V. 368. — P. 744–753.
 17. *Scicchitano R. et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — V. 20, № 9. — P. 1403–1418.
 18. *Taylor D. et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control // Eur. Respir. J. — 2008. — V. 32. — P. 545–554.
 19. *Vogelmeier C. et al.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? // Eur. Respir. J. — 2005. — V. 26. — P. 819–828.