Симбикорт для базисной и симптоматической терапии бронхиальной астмы: соответствие целям лечения и требованиям больных

Ф.И. Петровский

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием с вариабельным течением. Выраженность симптомов зависит от активности воспаления дыхательных путей, которое хоть и является во многом автономным, может усиливаться под действием ряда факторов (аллергены, неспецифические триггеры, вирусные и бактериальные инфекции и т.д.) [1, 2]. Тяжесть клинических проявлений заболевания изменяется с течением времени, что требует соответствующих изменений объема терапии. Вариабельная природа БА предполагает применение ступенчатого подхода к лечению, основанного на постоянном мониторинге заболевания [1, 2].

Уже в первых международных руководствах декларировались принципы ступенчатой терапии и необходимость достигать контроля БА с использованием минимального эффективного объема терапии при постоянной оценке течения заболевания. При этом подчеркивалась важность разработки письменных планов действий и обучения пациентов правилам самоведения [1]. Как ступенчатый подход, так и план действий, предусматривающий увеличение объема терапии при ухудшении симптоматики, направлены на то, чтобы лечение БА как можно лучше соответствовало ее изменчивому течению. Однако в реальной практике эти важнейшие составляющие терапии учитываются далеко не всегда (за исключением минимального объема терапии) [3, 4]. Больные не мониторируют течение БА, в большинстве случаев не имеют плана действий, что в конечном счете приводит к низкому уровню контроля и частым обострениям.

Чтобы терапия максимально соответствовала вариабельному течению БА, изменение ее объема должно происходить одновременно с увеличением или уменьшением симптоматики. Было показано, что изменение частоты симптомов и потребности в применении препарата для их купирования происходит примерно за 5 дней до полного развития обострения БА [3]. При этом **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС) оказывают быстрый и выраженный клинический эффект при обострении БА, сопоставимый с таковым у системных глюкокортикостероидов (СГКС), что было многократно продемонстрировано на примере будесонида [5, 6]. Таким образом, если параллельно с увеличением частоты ингаляций бронхолитика больные будут получать дополнительные дозы противовоспалительных препаратов, то появится возможность купировать обострение заболевания или ухудшение течения БА на самых ранних этапах. Очевидно, что это в полной мере возможно лишь в том случае, если препарат для симптоматической терапии будет обладать выраженным противовоспалительным действием. Такие свойства есть у **Симбикорта**, содержащего β_2-агонист длительного действия формотерол и ИГКС будесонид. Благодаря тому что формотерол оказывает быстрый бронхолитический эффект, комбинированный препарат **формотерол/будесонид** (Фор/Буд) может использоваться для купирования симптомов, а синергизм входящих в его состав компонентов обеспечивает высокую противовоспалительную активность [7–13].

Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля с использованием минимальных объемов терапии и наилучшей ее переносимостью [1, 2]. В контроле БА выделяются две цели: достижение текущего контроля (уменьшение выраженности текущих нарушений) и снижение будущих рисков [2].

Достижение текущего контроля включает:

- предотвращение симптомов;
- минимальную потребность в применении быстродействующего бронхолитика (⩽2 дней в неделю);
- поддержание нормальной (или близкой к нормальной) функции легких;
- поддержание нормального уровня активности (работы, учебы, занятий спортом);
- удовлетворенность больного и членов его семьи медицинской помощью.

Федор Игоревич Петровский – докт. мед. наук, зав. кафедрой аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института.

Таблица 1. Эффективность стратегии SMART и традиционной терапии комбинированными препаратами в отношении текущего контроля БА

Показатели контроля	Исследование				
	COMPASS (Kuna et al., 2007)			AHEAD (Bousquet et al., 2007)	
	С/ФП 50/250 мкг 2 раза/сут	Фор/Буд 9/320 мкг 2 раза/сут	SMART Фор/Буд 4,5/160 мкг 2 раза/сут + + по потребности	С/ФП 50/500 мкг 2 раза/сут	SMART Фор/Буд 4,5/160 мкг по 2 дозы 2 раза/сут + + по потребности
Доля дней с контролируемым течением БА, %	43,7	42,2	41,3	44,9	44,0
Доля дней без использования бронхолитика для купирования симптомов, %	59,1	57,8	56,0	58,4	58,2
Средняя потребность в бронхолитике для купирования симптомов, доз в сутки	0,96	1,05	1,02	1,01	0,95
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л	2,67	2,66	2,69	–	–
Утренняя пиковая скорость выдоха, л/мин	367	362	363	359,4	359,5

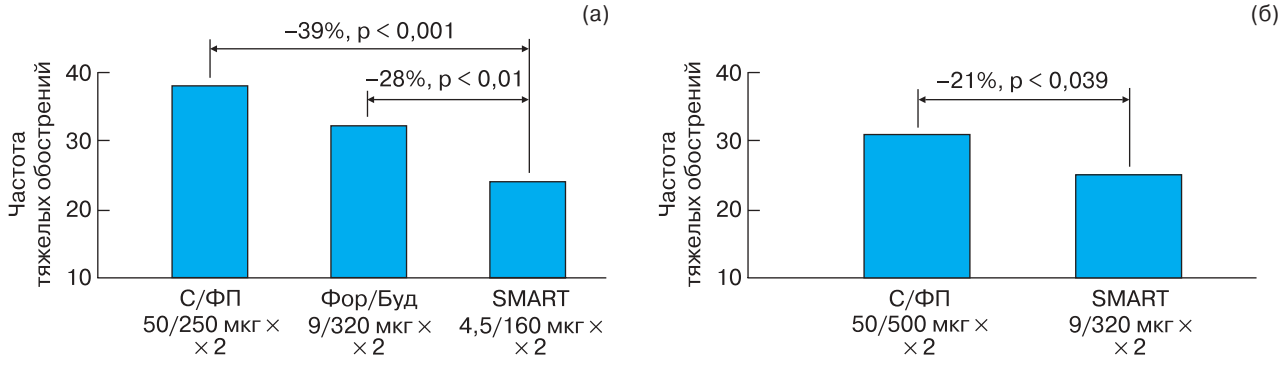
Снижение будущих рисков – это предотвращение повторных обострений, обращений за неотложной помощью и госпитализаций, а также прогрессирующего снижения функции легких (низких темпов роста легочной ткани у детей и подростков), минимизация нежелательных эффектов проводимого лечения.

В исследовании GOAL [14] было установлено, что терапия, направленная на достижение и поддержание контроля БА (увеличение объема терапии до достижения полного контроля БА или максимальной разрешенной дозы), позволяет у большинства пациентов добиться контролируемого течения заболевания, т.е. минимальной выраженности симптомов, нормальной функции легких и низкой частоты обострений. Применение Симбикорта для базисной и симптоматической терапии – **стратегия SMART** (Symbicort Maintenance And Relief Treatment) – является одним из наиболее изученных терапевтических подходов при БА. В настоящее время опубликованы данные 7 исследований (суммарное число включенных больных свыше 16000), которые убедительно свидетельствуют о том, что применение стратегии SMART позволяет достичь высокого уровня текущего контроля БА и эффективно предотвращает обострения [7–13]. Было показано, что использование комбинированного препарата для базисной и симптоматической терапии сопровождается значительным улучшением функции легких, увеличением доли дней без симптомов и снижением потребности в применении препарата для купирования симптомов. Данные, полученные в разных популяциях пациентов, в целом сопоставимы и подтверждают высокую способность нового терапевтического подхода улучшать уровень текущего контроля БА.

Сравнивая стратегию SMART с альтернативными подходами фиксированного дозирования Фор/Буд или салметерола/флутиказона пропионата (С/ФП), направленными на достижение максимально возможного результата, можно сделать вывод, что их эффективность в отношении текущих симптомов БА очень близка (табл. 1) [7, 8].

В отношении будущих рисков применение терапии SMART оказалось существенно эффективнее, чем традиционное фиксированное дозирование. Это было показано при прямом сравнении стратегии SMART и комбинированного препарата С/ФП в различных дозах, включая максимальные (рисунок) [7, 8].

Оба подхода обеспечивают достижение высокого уровня контроля БА, но при применении фиксированного дозирования это требует назначения максимальных доз препа-



Частота тяжелых обострений БА (в пересчете на 100 пациентов в год) при использовании различной терапии: а – исследование COMPASS (Kuna et al., 2007), б – исследование AHEAD (Bousquet et al., 2007).

Таблица 2. Средние дозы ИГКС и суммарная продолжительность применения СГКС при использовании стратегии SMART и фиксированного дозирования [7, 8]

Исследование	Режим терапии	Доза ИГКС в пересчете на БДП, мкг/сут	Суммарная продолжительность применения СГКС в ходе исследования, сут
COMPASS (Kuna et al., 2007)	С/ФП 50/250 мкг 2 раза/сут	1000	1132
	Фор/Буд 9/320 мкг 2 раза/сут	1000	1044
	SMART Фор/Буд 4,5/160 мкг 2 раза/сут + по потребности	755*	619*
AHEAD (Bousquet et al., 2007)	С/ФП 50/500 мкг 2 раза/сут	2000	990
	SMART Фор/Буд 4,5/160 мкг по 2 дозы 2 раза/сут + по потребности	1238*	764*

Обозначения: БДП – беклометазона дипропионат.
* Различия с группами фиксированного дозирования достоверны, $p < 0,05$.

ратов. Так, в исследовании GOAL среди больных, исходно использовавших средние дозы ИГКС, в группе С/ФП более 80% на протяжении почти всего периода исследования получали максимальную дозу препарата (50/500 мкг дважды в день) [14]. Неизвестно, насколько эффективно фиксированное дозирование будет поддерживать контроль БА в течение продолжительного времени, если к нему будет применен принцип ступенчатой терапии (предполагающий, в том числе, снижение дозы при достижении и поддержании контроля на протяжении 3 мес). Во всех исследованиях стратегии SMART было показано, что этот подход в сравнении с фиксированными дозами базисной терапии отличается меньшей глюкокортикостероидной нагрузкой при сопоставимой или лучшей клинической эффективности (данные двух исследований приведены в табл. 2).

Необходимо отметить, что применение при SMART меньших, чем при традиционном подходе, доз ИГКС не сопровождается усилением активности хронического воспаления, лежащего в основе симптомов БА. Уровень эозинофилов в индуцированной мокроте при терапии SMART в средней дозе 748 мкг/сут (в пересчете на БДП) был сопоставим с таковым в группе пациентов, получавших традиционное лечение ИГКС в значительно большей дозе (1015 мкг/сут; 82% пациентов использовали также β_2-агонисты длительного действия) [15].

В состав понятия “текущий контроль” входит помимо предотвращения симптомов, обеспечения нормальной функции легких и т.д. также **удовлетворение больного и членов его семьи медицинской помощью** по поводу БА. Значительным преимуществом применения Симбикорта для базисной и симптоматической терапии является то, что этот подход больше отвечает ожиданиям пациентов. Действительно, очень важно, чтобы лечение хронического заболевания было не только эффективным, но также позитивно воспринималось больными и членами их семей. Это будет дополнительным фактором улучшения сотрудничества между врачом и пациентом и приверженности больных назначенному лечению.

Отношение пациентов к терапии БА и их представления о том, какой она должна быть, охарактеризованы в нескольких крупных исследованиях [3, 16, 17]. Среди наиболее ожидаемых (более 50% ответов) результатов лечения пациенты называют отсутствие обострений и возможность вести нормальный образ жизни [17]. Также больные хотят использовать меньшие дозы лекарственных средств, изменять их самостоятельно в зависимости от самочувствия и пользоваться одним ингалятором [3, 16]. В исследовании INSPIRE было установлено, что подавляющее большинство пациентов уверены, что они могут сами принимать решения об изменениях терапии, и делают это [3]. Очевидно, что стратегия SMART, предполагающая регулярное использование относительно небольших доз препарата и дополнительное увеличение объема терапии при возникновении потребности в купировании симптомов, будет во многом отвечать ожиданиям пациентов (табл. 3).

Актуальной проблемой фармакотерапии БА по-прежнему остается **низкий комплайнс больных** [1, 2]. Подходы, использующиеся для повышения приверженности

Таблица 3. Соответствие различных подходов к терапии БА ожиданиям пациентов [3, 16]

Отношение пациентов к терапии БА	Симбикорт SMART	Традиционный подход
85% пациентов уверены в необходимости раннего вмешательства при ухудшении	+	–
82% пациентов предпочли бы использовать только один ингалятор	+	–
82% пациентов используют препараты так и когда это нужно	+	–
71% пациентов самостоятельно лечат свою БА	+	–
68% пациентов предпочитают менять дозу ИГКС в соответствии с течением БА	+	–
59% пациентов беспокоятся из-за нежелательных эффектов больших доз	+	–
54% пациентов беспокоятся, что принимают слишком много лекарств при хорошем состоянии	+	–

пациентов назначенному лечению (образовательные программы, совершенствование ингаляторов), не дают значительного эффекта [18]. Применение стратегии SMART открывает новые возможности для повышения объема терапии среди пациентов, которые не в полной мере следуют рекомендациям врача. У больных с исходно низкой приверженностью к терапии ИГКС (прием менее 70% от прописанной дозы) и неконтролируемым течением БА применение стратегии SMART приводит к использованию почти в 2 раза большей дозы будесонида – 448* мкг/сут (было прописано 200*/6 мкг/сут регулярно + 200*/6 мкг по потребности) в сравнении с фиксированным дозированием будесонида – 252 мкг/сут (было прописано 400 мкг/сут) [18]. Важно, что эти результаты были получены в условиях, максимально приближенных к повседневной клинической практике.

При выборе регулярной фармакотерапии БА необходимо учитывать финансовую нагрузку на пациента и систему здравоохранения. Хотя стоимость купирования симптомов комбинированным ингалятором больше, чем β_2-агонистом короткого действия, в нескольких исследованиях были показаны значительные **фармакоэкономические преимущества** стратегии SMART (Симбикорт регулярно применялся по 1 дозе дважды в день) [19–21]. Использование в фармакоэкономической модели данных исследования COSMOS позволило установить, что в условиях нашей страны (расчеты основывались на стоимости препаратов в России) затраты на фармакотерапию при применении С/ФП примерно на 20% выше по сравнению со стратегией SMART [22]. В сравнении с повседневной клинической практикой (по данным Российского национального исследования качества медицинской помощи больным БА) использование Симбикорта для базисной и симптоматической терапии может привести к снижению общей стоимости лечения заболевания (прямых и непрямых расходов) в 2–3 раза [22].

Симбикорт выпускается в двух дозировках (4,5/80 и 4,5/160 мкг), в качестве базисного средства его назначают по 1 или 2 ингаляции дважды в день. При этом суточная доза будесонида в составе комбинации может варьировать от 160 до 640 мкг (250–1000 мкг в пересчете на БДП), что позволяет гибко выбирать объем терапии в зависимости от степени тяжести БА. Изменение пациентом суточной дозы будесонида при применении Симбикорта для купирования симптомов избавляет врача от разработки сложного плана действий и значительно упрощает самоведение. Таким образом, стратегия SMART не только позволяет достичь высокого уровня контроля заболевания, но также идеально соответствует существующим рекомендациям, вариабельному течению БА и ожиданиям пациентов, которые хотят лечиться самостоятельно, проще и дешевле.

* Указаны отмеренные дозы.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007 // http://www.ginasthma.com
2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007 // NIH Publication № 07-4051.
3. Partridge M.R. et al. // BMC Pulm. Med. 2006. V. 6. P. 13.
4. Чучалин А.Г. и др. // Тер. архив. 2005. № 3. С. 36.
5. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2006. № 4. С. 58.
6. Higenbottam T.W. et al. // BioDrugs. 2000. V. 14. № 4. P. 247.
7. Bousquet J. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 2437.
8. Kuna P. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. Suppl. 51. P. 357s.
9. Rabe K.F. et al. // Chest. 2006. V. 129. P. 246.
10. Rabe K.F. et al. // Lancet. 2006. V. 368. P. 744.
11. Vogelmeier C. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 819.
12. O'Byrne P.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 129.
13. Scicchitano R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2004. V. 20. P. 1403.
14. Bateman E.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. № 8. P. 836.
15. Sears M.R. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. № 5. P. 982.
16. Stahl E. et al. // Date of Presented at ATS Congress. 2002.
17. Price D., Pearson M. // Date of presented at ATS Congress. 1998.
18. Sovani M.P. et al. // Br. J. Gen. Pract. 2008. V. 58. № 546. P. 37.
19. Brüggenjürgen B. et al. // Pharmacoeconomics. 2005. V. 23. № 7. P. 723.
20. Johansson G. et al. // Pharmacoeconomics. 2006. V. 24. № 7. P. 695.
21. Price D. et al. // Allergy. 2007. V. 62. № 10. P. 1189.
22. Цой А.Н. и др. // Пульмонология. 2007. № 3. С. 34.

Продолжается подписка на журнал "Лечебное дело" – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.