

Стабильное или гибкое дозирование комбинированных противоастматических препаратов. Что предпочесть?

А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская

Ведущие эксперты в области диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА) едины во мнении, что комбинированная терапия ингаляционными длительнодействующими β_2 -агонистами (ИДДБА) и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) отличается высокой эффективностью и является терапией выбора при персистирующем среднетяжелом и тяжелом течении БА.

Целью адекватной терапии является достижение и **поддержание контроля БА**, что определяется следующими критериями GINA [1]:

- 1) отсутствие или минимальная выраженность симптомов (включая ночные);
- 2) редкие обострения;
- 3) отсутствие обращений за экстренной медицинской помощью;
- 4) минимальная потребность в ситуационном использовании β_2 -агонистов короткого действия (или отсутствие таковой);
- 5) отсутствие ограничений повседневной активности;
- 6) дневная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20%;
- 7) нормальные (близкие к должным) значения ПСВ;
- 8) отсутствие нежелательных явлений от проводимого лечения.

Характер и объем противовоспалительной и бронхолитической тера-

пии определяются степенью тяжести БА, а вариабельность последней у одного и того же больного предполагает ступенчатый подход к лечению.

ИГКС контролируют ключевой компонент БА – воспаление дыхательных путей, а именно, препятствуют активации провоспалительных клеток, уменьшают отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи и микрососудистую проницаемость, увеличивают чувствительность β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток бронхов к β_2 -агонистам, а ИДДБА оказывают длительное бронходилатационное и бронхопротективное действие. Отсюда естественно предположение о высоком терапевтическом потенциале **комбинации ИГКС и ИДДБА**, воздействующей едва ли не на все известные патофизиологические составляющие БА, что получило подтверждение в ходе многочисленных рандомизированных контролируемых исследований [2–5]. Показано также, что добавление ИДДБА к ИГКС у пациентов с неконтролируемой БА приводит к лучшим результатам, нежели эскалация дозы ИГКС [6, 7].

Режимы комбинированной терапии

Попытки оптимизировать сочетанный прием препаратов при условии сохранения эффективности комбинированной терапии привели к созданию ингаляторов, содержащих фиксированные дозы ИДДБА и ИГКС. В настоящее время существуют два препарата, содержащие оба компонента (ИДДБА и ИГКС) в одном ингаляторе: **Серетид** (комбинация

сальметерола [САЛ] и флутиказона пропионата [ФП]) и **Симбикорт** (комбинация формотерола [ФОР] и будесонида [БУД]).

В настоящее время при назначении комбинированного препарата в рамках длительной базисной терапии персистирующей БА предлагается **стабильное или гибкое дозирование**.

При **стабильном дозировании** (СД) после достижения контроля БА пациент продолжает применять базисный препарат в постоянной дозе. Согласно международным рекомендациям [1], постепенное снижение объема терапии возможно лишь спустя 3 мес после достижения необходимого эффекта.

Гибкое дозирование (ГД) представляет собой программу самоконтроля, когда пациент может сам изменять дозу базисного препарата, увеличивая ее при ухудшении и снижая при достижении определенного уровня контроля БА. Представления о целесообразности ГД основываются на знаниях о спонтанных изменениях выраженности бронхиального воспаления и клинических проявлений БА. Следует, однако, отметить, что вариабельность бронхиального воспаления может оказаться следствием плохого контроля БА, т.е. неадекватной терапии. Уменьшение объема терапии при режиме ГД может производиться пациентом уже спустя 1 нед после достижения хорошего контроля БА, но очевидно, что столь короткий промежуток времени не может быть достаточным для минимизации специфического воспаления в бронхах.

Александр Игоревич Синопальников – профессор, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Юлия Геннадиевна Белоцерковская – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Результаты клинических исследований

Для оценки преимуществ и недостатков двух режимов дозирования в последние годы был проведен ряд клинических исследований (таблица).

Во всех проведенных исследованиях **схема ГД** применялась в отношении БУД/ФОР. Объем терапии мог

изменяться от 1 ингаляции 2 раза в день при хорошем контроле БА до 4 ингаляций 2 раза в день (на срок 7–14 дней) при увеличении выраженности симптомов. Критериями для снижения или увеличения объема терапии служили:

- частота применения β_2 -агонистов короткого действия по требованию;

- количество астматических приступов (эпизодов респираторного дискомфорта) в ночные часы;
- значения ПСВ в утренние часы.

По данным ряда авторов, при приеме БУД/ФОР в режиме ГД частота обострений БА снижалась, что сопровождалось также уменьшением числа курсов системных глюкокортикостероидов (СГКС) и частоты использова-

Исследования по оценке режимов СД и ГД комбинированных препаратов у больных БА

Исследование	n	Периоды исследования	Длительность периодов	Терапия в группах (дозы препаратов в мкг ¹)	Режим дозирования
Stallberg B. et al., 2003 [8]	1034	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут ² БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД СД
		2. Открытый основной период	6 мес	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР	СД СД ГД
Canadian study, 2003 [9]	995	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД СД
		2. Открытый основной период	4 мес	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР	СД СД ГД
Leuppi J.D. et al., 2003 [10]	127	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД
		2. Открытый основной период	12 нед	БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5	СД ГД
ATACO, 2004 [11]	3297	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД
		2. Открытый основной период	12 нед	БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5	СД ГД
CAST, 2004 [12]	2358	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД СД
		2. Открытый основной период	12 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР	СД СД ГД
SUND, 2004 [13]	658	1. Вводный период	2 нед	Продолжение исходной терапии ИГКС	СД
		2. Двойная слепая фаза основного периода	4 нед	БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут ФП/САЛ 250/50, 1 инг. 2 раза/сут	СД СД
		3. Открытая фаза основного периода	24 нед	ФП/САЛ 250/50, 1 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5	СД СД ГД
ASSURE, 2004 [14]	1553	1. Открытый вводный период	4 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД СД
		2. Открытый основной период	12 нед	БУД/ФОР 80/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР	СД СД ГД
CONCEPT, 2005 [15]	706	1. Открытый вводный период	2 нед	200–500 мкг/сут ИГКС + ИДДБА или >500–1000 мкг/сут ИГКС ³	
		2. Двойной слепой основной период	4 нед	ФП/САЛ 250/50, 1 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5, 2 инг. 2 раза/сут	СД СД
			48 нед	ФП/САЛ 250/50, 1 инг. 2 раза/сут БУД/ФОР 160/4,5	СД ГД

Примечания.

¹ Указанная в таблице и далее в тексте разовая доза БУД/ФОР (80/4,5 или 160/4,5 мкг) является отгуженной (покидающей ингалятор при ингаляции), а отмеренная доза (отмеряемая дозатором ингалятора) составляет 100/6 или 200/6 мкг. Для ФП/САЛ указана отмеренная доза (250/50 мкг).

² По 2 ингаляции 2 раза в сутки.

³ Доза беклометазона дипропионата или эквивалентная ей.

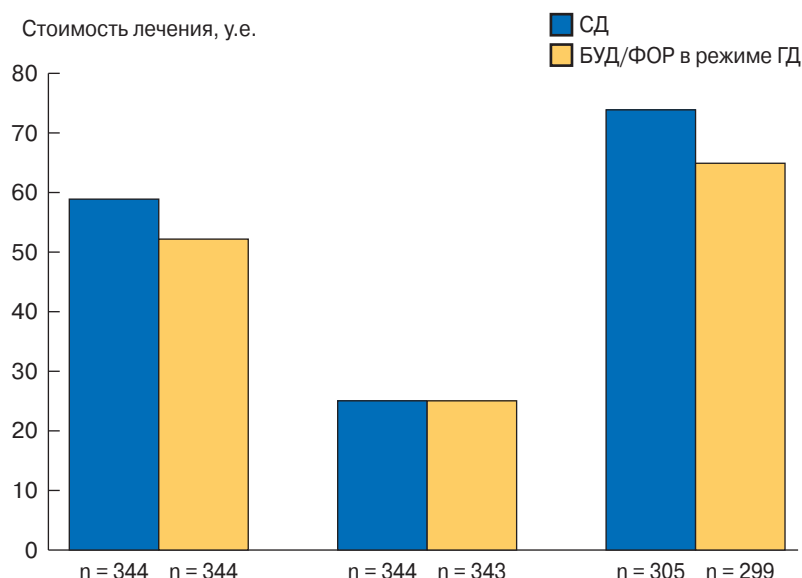


Рис. 1. Сравнительная стоимость 1 дня лечения больных БА при использовании СД и ГД БУД/ФОР [14].

ния β_2 -агонистов по требованию в течение открытого периода исследований [8–14], а также улучшением показателей бронхиальной проходимости, сравнимым с таковым при приеме фиксированной дозы ФП/САЛ [13]. По-видимому, это происходило за счет возможного (в соответствии с дизайном исследований) увеличения дозы БУД/ФОР в режиме ГД до 8 ингаляций в день.

Стабильное дозирование БУД/ФОР или ФП/САЛ, напротив, предполагало применение фиксированной дозы препарата и не предусматривало увеличения объема базисной терапии. При развитии же обострения БА могли использоваться СГКС. В этой связи следует отметить, что в соответствии с современными рекомендациями [1] также рассматривается возможность программы самоконтроля на основании актуальных показателей ПСВ, количества дневных и ночных симптомов, частоты приема бронхолитиков по требованию. Однако подобный самоконтроль относится, скорее, к тем случаям, когда пациенту необходимо усилить базисную терапию для предотвращения обострения заболевания.

Исследование SUND

Основным конечным показателем эффективности сравниваемых режи-

мов терапии в исследовании SUND [13] являлось число недель хорошо контролируемой БА. Это предполагало в течение отдельно взятой недели отсутствие обострений, ночных симптомов и нежелательных явлений, требующих отмены препарата, в сочетании с двумя и более из следующих критериев:

- наличие симптомов БА не более 2 дней;
- использование β_2 -агониста короткого действия по требованию не более 2 дней;
- ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений во все дни недели.

Пациенты, получавшие фиксированную дозу ФП/САЛ, имели такое же количество недель хорошего контроля БА, как и пациенты, применявшие БУД/ФОР в режиме ГД, – 46% от общего числа недель проспективного наблюдения. В то же время частота обострений БА (потребовавших назначения системных ГКС, обращения за неотложной помощью или госпитализации) оказалась ниже в группе, получавшей БУД/ФОР в режиме ГД [13].

Исследование ASSURE

Как показали результаты исследования ASSURE [14], при сопоставимой эффективности (оценивалась динамика качества жизни по вопроснику

AQLQ на протяжении лечебного периода) режим ГД позволяет снизить стоимость лечения пациентов с БА за счет уменьшения объема базисной терапии. Общая средняя стоимость 1 дня лечения на 1 пациента в режиме ГД уменьшалась на 14% по сравнению с режимом СД, при этом основным компонентом затрат была стоимость исследуемого препарата (рис. 1).

Исследование CONCEPT

Вышеприведенные данные были получены в ходе открытых рандомизированных исследований. Это обстоятельство может снизить их ценность, и при усложнении дизайна испытаний могут быть получены результаты, отличные от первоначальных. В этом плане показательно первое двойное слепое, с двойной маскировкой исследование CONCEPT [15]. В нем проведено сравнение эффективности ФП/САЛ в режиме СД и БУД/ФОР в режиме ГД в течение 12 мес у взрослых пациентов с персистирующей БА. Средняя доза ФП на протяжении исследования составила 463 мкг/сут, а БУД – 480 мкг/сут.

Главным конечным показателем эффективности было число бессимптомных дней. Применение ФП/САЛ в режиме СД в период с 5-й по 52-ю неделю лечебного периода сопровождалось достоверно большим числом бессимптомных дней (73,8%) по сравнению с БУД/ФОР в режиме ГД – 64,9%. Это равнозначно 32 дополнительным бессимптомным дням в год.

Скорректированная средняя частота обострений в год при использовании ФП/САЛ оказалась на 47% ниже, чем при применении БУД/ФОР (рис. 2). В соответствии с протоколом пациенты, использовавшие БУД/ФОР, в случае ухудшения течения БА имели возможность самостоятельно увеличить количество ингаляций до 8 в день. Несмотря на это применение фиксированной дозы ФП/САЛ характеризовалось практически 2-кратным превосходством при сравнении частоты обострений, требовавших применения СГКС, обращения за неотложной помощью или госпитализации.

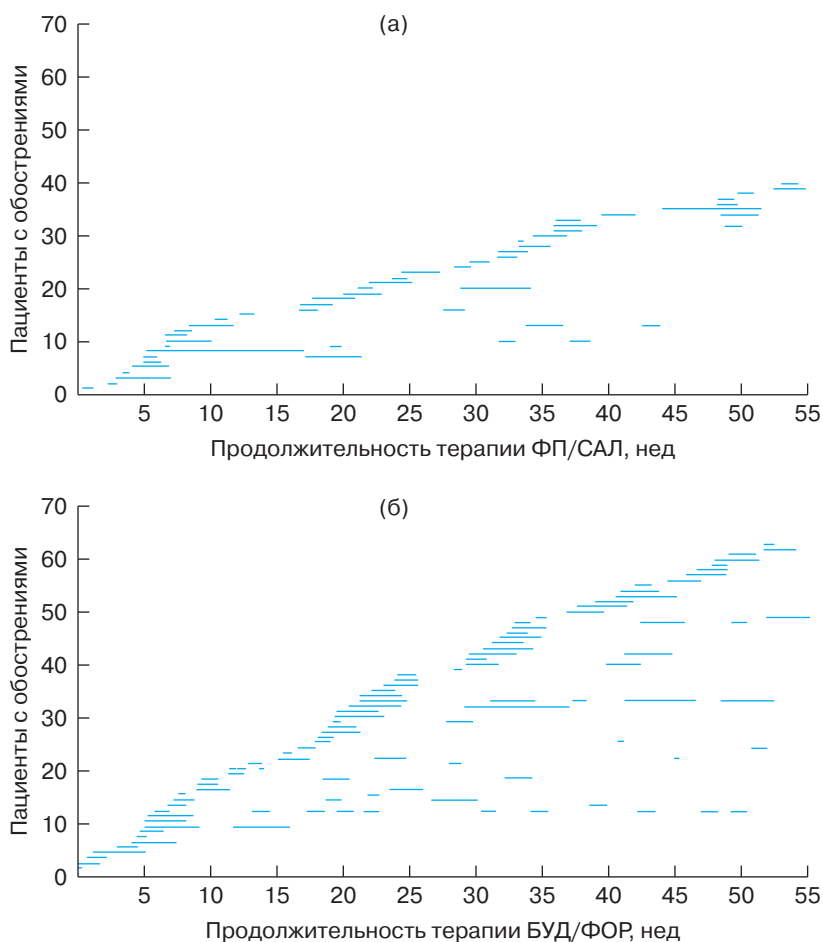


Рис. 2. Частота и длительность обострений: а – в группе ФП/САЛ (обострения наблюдались у 39 человек); б – в группе БУД/ФОР (обострения наблюдались у 61 человека); каждая линия соответствует одному обострению, длина линии – продолжительности обострения [15].

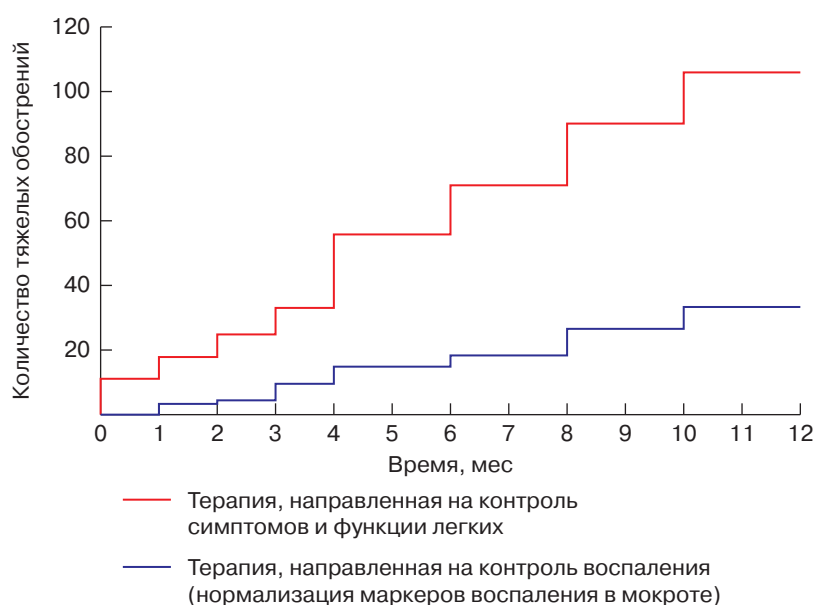


Рис. 3. Терапия, направленная на контроль воспаления, снижает количество тяжелых обострений БА [16].

Кроме того, при стабильном дозировании ФП/САЛ отмечалось достоверно большее число дней без использования бронхолитиков по требованию, были выше показатели утренней ПСВ. Средняя же выраженность симптомов БА, оценивавшаяся в баллах, на протяжении всего 52-недельного лечебного периода не отличалась в двух группах.

Несмотря на то что пациенты, получавшие БУД/ФОР в режиме ГД, снижали дозу используемого ИГКС, в этой группе наблюдалось улучшение всех анализируемых клинических и функциональных показателей течения БА. Эти данные свидетельствуют о том, что даже минимальные дозы комбинированного препарата (ИГКС + ИДДБА) при регулярном приеме эффективны в отношении контроля симптомов БА, оптимизации бронхиальной проходимости и снижения потребности в бронхолитиках. Однако низкие дозы ИГКС не могут обеспечить должный протективный эффект в отношении потенциальных триггеров обострений, требующих назначения СГКС или госпитализации.

Заключение

Очевидно, что на основании результатов только одного, даже хорошо организованного, исследования еще нельзя сделать окончательный вывод о преимуществе одного режима дозирования над другим. Однако с определенной уверенностью, подтверждаемой другими работами [16–18], можно сказать, что противоастматическая терапия, направленная на контроль не только симптомов, но и воспаления, является потенциально более эффективной (рис. 3). Для минимизации бронхиальной гиперреактивности и выраженности воспаления в бронхиальном дереве требуются многие месяцы стабильного лечения [19, 20], а кратковременное увеличение объема базисной терапии способно привести к симптоматическому контролю, но не контролю воспаления. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru