

Стратегия единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов бронхиальной астмы: обзор литературы

В ситуациях, когда не удается достичь контроля **бронхиальной астмы (БА)** при использовании **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)**, совместное применение β_2 -агонистов **длительного действия (ДД)** и ИГКС ведет к снижению риска обострений и достижению контроля БА с помощью меньших доз ИГКС. Комбинации ИГКС с формотеролом могут быть использованы как для поддерживающей терапии, так и для облегчения симптомов. Именно на этом основана **стратегия SMART** (single maintenance and reliever therapy) – применение единого ингалятора для поддерживающей терапии и облегчения симптомов, – включенная в некоторые руководства по ведению БА.

В последнее время обсуждается вопрос о том, что режим SMART при меньших дозах ИГКС обеспечивает не только большее удобство для пациента, но и лучшие результаты в отношении ряда исходов БА, чем традиционная комбинированная терапия с постоянными дозами поддерживающих препаратов и отдельным ингалятором для купирования симптомов. Однако продолжающиеся исследования по стратегии SMART и их метаанализы выявили методологические ограничения в работах, где оценивалась данная стратегия и ее влияние на воспаление в дыхательных путях. Эта информация, вызывающая определенную обеспокоенность, стала стимулом для подготовки обзора, опубликованного в августе этого года в журнале *Thorax* коллективом ученых из Канады, Великобритании и Дании. Статья Chapman K.R. et al. является некоммерческой и находится в открытом доступе на сайте *Thorax*. В информации о конфликте интересов сообщается о том, что авторы статьи в течение последних трех лет выполняли работы и получали вознаграждение от большинства фармацевтических компаний, работающих в области пульмонологии, однако при написании настоящей статьи авторы не пользовались услугами и дополнительной информацией, полученной от фармацевтических компаний, а также не получали никакого вознаграждения. В опубликованном обзоре приведены результаты критического анализа исследований, в

которых изучалась стратегия SMART, и сделана попытка определить степень доказательности их выводов, а также их применимость к общей популяции больных БА.

Клинические исследования Двойные слепые исследования

В трех двойных слепых исследованиях изучалась стратегия SMART у больных БА, плохо контролируемой с помощью ИГКС. В 6-месячном исследовании Rabe et al. сравнивалась эффективность терапии симбикортом (будесонид/формотерол 100/6 мкг по 1 дозе 2 раза в день плюс до 10 доз в сутки этого же препарата по потребности) и терапии будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) и тербуталином (500 мкг по потребности). Первичной конечной точкой служили функциональные параметры в отличие от почти всех последующих исследований, где в качестве первичной конечной точки обычно рассматривалось время до появления первого тяжелого обострения. В группе **будесонида/формотерола (Б/Ф)** были зарегистрированы более высокие показатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха (ПСВ), большее число дней без потребности в бронхолитиках быстрого действия, дней без симптомов БА и дней контроля БА, а также меньшая потребность в бронхолитиках и меньшая выраженность симптомов БА. Также в группе Б/Ф наблюдалось меньше “тяжелых” обострений БА, однако в данном исследовании применялось более широкое, чем обычно, определение тяжелых обострений, включавшее применение преднизолона коротким курсом или падение утренней ПСВ более чем на 30% даже при отсутствии каких-либо симптомов. В группе SMART было зарегистрировано три случая тахикардии, а в группе сравнения – ни одного эпизода.

Исследование со схожим дизайном провели Scicchitano et al. Длительность протокола составила 12 мес, а первичной конечной точкой было время до первого тяжелого обострения БА. Как и в исследовании Rabe et al., время до первого тяжелого обострения в группе Б/Ф было значимо больше, чем в группе сравнения, а контроль симптомов – лучше. У одного пациента из группы SMART развилась мерцательная аритмия, которая, по мнению исследователя, была обусловлена применяемой терапией, различий по другим нежелательным явлениям не было.

Подготовила к.м.н. О.Н. Бродская по материалам: Chapman K.R., Barnes N.C., Greening A.P. et al. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal // *Thorax*. 2010. V. 65. P. 747–752.

Chapman et al. отмечают, что результаты этих двух исследований не доказывают преимуществ именно стратегии SMART, а лишь подтверждают превосходство комбинированной терапии β_2 -агонистами ДД и ИГКС над монотерапией ИГКС.

Наиболее масштабное исследование длительностью 1 год проведено O'Byrne et al. В этом исследовании сравнивались три режима лечения: симбикорт (Б/Ф) 100/6 мкг по 1 дозе дважды в день плюс тербуталин по потребности; будесонид по 200 мкг дважды в день в сочетании с тербуталином по потребности; Б/Ф 100/6 мкг по 1 дозе дважды в день плюс Б/Ф по потребности. В группе SMART время до первого тяжелого обострения оказалось больше, чем в обеих группах сравнения, что сопровождалось также лучшим контролем симптомов. Однако в группе SMART суточная доза ИГКС в среднем была на 50% выше, чем в группе плановой терапии Б/Ф, и, таким образом, данное исследование лишь еще раз подтверждает, что увеличение дозы ИГКС ведет к улучшению контроля и исходов БА.

В еще одном годичном исследовании, проведенном Rabe et al., стратегия SMART сравнивалась с плановым приемом комбинации ИГКС/ β_2 -агонист ДД. Пациенты были рандомизированы в три группы, где назначалась терапия в режиме SMART, Б/Ф в сочетании с тербуталином по потребности или Б/Ф и формотерол по потребности. Плановая доза Б/Ф во всех трех группах составляла 200/6 мкг 2 раза в день. Время до первого тяжелого обострения было максимальным в группе SMART, меньшим – в группе формотерола и минимальным – в группе тербуталина. Между группами не было значимых различий по числу дней контроля БА и качеству жизни. В группе SMART средняя суточная доза будесонида была на 50% выше, чем в группах сравнения (604 против 400 мкг). В совокупности эти исследования подтвердили, что комбинированная терапия ИГКС + β_2 -агонист ДД обеспечивает лучшие результаты лечения БА, чем монотерапия ИГКС, и что более высокие дозы комбинированных препаратов способствуют лучшим результатам терапии.

Сравнительные исследования

Существует ряд исследований, в которых режим SMART сравнивается с традиционной комбинированной терапией салметеролом/флутиказона пропионатом (С/ФП). Однако эти сравнения не были слепыми и выполнены с рядом методологических ошибок. Например, в исследовании Vogelmeier et al., доказывающем, что в группе SMART было меньше тяжелых обострений БА, доза С/ФП не была определена протоколом исследования, а назначалась лечащим врачом. Кроме того, в этом исследовании исходно большой процент пациентов пользовался ингалятором Турбухалер (что могло создавать проблемы при переходе на ингалятор С/ФП), также полученные дозы ИГКС оценивались по дневникам пациентов, а не при помощи исследования уровня кортизола в плазме или других объективных исследований.

Sears et al. также выполнили исследование, в котором режим SMART сравнивался с наилучшей обычной практикой. При этом значимых различий по времени до первого тяжелого обострения, а также ПСВ, частоте госпитализаций, обращений за неотложной помощью, контролю БА или числу эозинофилов в мокроте найдено не было. Однако авторы нашли, что режим SMART имеет меньшую стоимость, и сообщили о статистической значимости этого вывода.

В слепом исследовании Bousquet et al. также не удалось обнаружить статистически значимых различий между группами SMART и С/ФП в постоянной дозе по первичной конечной точке (времени до развития первого тяжелого обострения БА), а также по вторичным конечным точкам – потребности в бронхолитиках, выраженности симптомов БА и проценту дней без симптомов, частоте ночных пробуждений из-за БА, ПСВ и количеству дней с контролируемой БА.

В недавно проведенном кокрановском анализе сделан вывод о том, что стратегия SMART может уменьшать риск обострений БА, требующих применения пероральных глюкокортикостероидов, по сравнению с режимами поддерживающей терапии фиксированными дозами ИГКС. Однако не было показано, что стратегия SMART статистически значимо уменьшает риск обострений по сравнению с наилучшей современной практикой лечения БА.

Контроль БА при применении стратегии SMART

Одной из основных целей лечения БА является достижение контроля, что подразумевает отсутствие дневных симптомов (или единичные симптомы), отсутствие ночных симптомов, редкую потребность в бронхолитиках короткого действия, отсутствие ограничений физической активности, отсутствие или редкие эпизоды обострений. Совокупный показатель контроля БА является более строгой и четкой оценкой, чем любой отдельный параметр, связанный с симптомами, и рекомендуется для использования в клинических исследованиях действующими положениями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества. Однако в большинстве исследований, посвященных стратегии SMART, представлена только информация об отдельных параметрах. Лишь недавно опубликован ретроспективный анализ пяти исследований стратегии SMART (6–12 мес терапии), выполненный Bateman et al., где показано, что в последнюю неделю терапии БА находилась под контролем только у 17,1% пациентов, частично контролировалась – у 38,7%, а у 44,2% – не контролировалась. Риск обострений по сравнению с контролируемой БА был повышен примерно в 2 раза при частично контролируемой БА и почти в 6 раз – при неконтролируемой БА.

В среднем при использовании режима SMART пациент применяет бронхолитик по потребности 1 раз в день, просыпается ночью от симптомов БА каждые 7–10 дней, свободны от симптомов БА менее половины всех дней, а тяжелое обострение БА развивается в течение года у 1 из 5 па-

циентов (уровень 0,22 тяжелого обострения на одного пациента в год несколько превышает количество пациентов с обострениями, поскольку некоторые пациенты имели более одного обострения в ходе исследования). Из-за недостаточного ежедневного контроля БА при использовании режима SMART в исследованиях, в которых изучалась эта стратегия, обычно не предоставлялись результаты относительно повышения качества жизни по сравнению с группами контроля. Это особенно примечательно в связи с наличием мнимого преимущества такой терапии в отношении снижения риска тяжелых обострений – исхода, который имеет большую важность для пациентов.

Комплаинс

Пациенты, участвующие в исследованиях, нередко скрывают от врачей свою недостаточную приверженность к назначенной терапии. Так, в исследовании Lung Health Study I у 30% пациентов к концу протокола был замечен феномен “демпинга дозы”, хотя субоптимальный комплаинс не обнаруживался по данным записей в дневниках пациентов или с помощью взвешивания ингалятора. В исследовании Bosley et al., где применяли электронное мониторирование использования ингаляторов, было обнаружено, что пациенты полностью выполняют назначения лишь в 30–40% всех дней, причем комплаинс не менялся при добавлении к будесониду тербуталина. Авторы сделали вывод, что комплаинс зависит скорее от пациента, а не от лекарства.

В исследовании режима SMART включали пациентов с плохо контролируемой БА на фоне терапии ИГКС (с β_2 -агонистами ДД или без них), что, возможно, было обусловлено низким комплаинсом пациентов, которые остаются недостаточно приверженными к ежедневной поддерживающей терапии. Сохранение плохого текущего контроля БА при относительно низкой частоте обращений к врачу по поводу обострений может объясняться тем, что у пациентов при терапии в режиме SMART комплаинс остается низким, но они склонны прибегать к самолечению при обострениях.

Нерешенные вопросы

Субъективное ощущение симптомов

Стратегия SMART основана на зависимости между уровнем контроля БА и применением бронхолитиков, однако даже испытывающие потребность в бронхолитике пациенты не всегда его применяют. Кроме того, некоторые пациенты малочувствительны к сужению бронхов, другие же, напротив, повышено чувствительны, что соответственно ведет к недостаточному или излишнему использованию бронхолитиков. Необходимы дополнительные исследования, чтобы можно было оценить значимость этих проблем для эффективности поддерживающей терапии, основанной на симптомах заболевания.

Долгосрочные исходы

В недавнем исследовании Pavord et al. было обнаружено усиление воспаления в дыхательных путях при переходе

с традиционной комбинированной терапии на режим SMART. В группе SMART средняя суточная доза будесонида составляла около 600 мкг, а в группе традиционной комбинированной терапии – 800 мкг 2 раза в день. Через 1 год у пациентов группы SMART наблюдался значимый рост числа эозинофилов в биоптатах бронхов, в то время как у пациентов контрольной группы уменьшилось количество эозинофилов в мокроте, а в биоптатах статистически значимо уменьшилось содержание и эозинофилов, и тучных клеток.

Оценка исходов и план действий

Стратегия SMART затрудняет оценку исходов и создание плана действий, а именно определение момента, когда необходима смена терапии. Все исследования, в которых изучалась стратегия SMART, проводились с участием больных неконтролируемой БА. Потенциальные преимущества этой стратегии при частично контролируемой БА не оценивались, и представляется маловероятным, чтобы этот режим лечения обеспечивал какие-либо преимущества у пациентов с контролируемой БА, которые редко используют бронхолитик по потребности или вообще не прибегают к нему.

Заключение

Опубликованные в настоящее время результаты двойных слепых исследований продемонстрировали, что применение будесонида/формотерола в режиме SMART является более эффективным, чем монотерапия будесонидом или более низкие дозы будесонида/формотерола, которые назначаются по традиционной схеме лечения. Однако неясно, как этот режим соотносится со схемой лечения, при которой рекомендованные дозы препаратов для комбинированной терапии применяются профилактически, чтобы избежать потребности в бронхолитиках. При использовании стратегии SMART редко достигался рекомендованный действующими руководствами уровень контроля БА, что контрастирует с наблюдавшимся снижением риска тяжелых обострений БА. Будущие исследования должны оценить, на какие исходы следует ориентироваться, принимая решение о необходимости корректировать терапию у пациентов, у которых БА при такой стратегии остается плохо контролируемой. Данные об усилении воспалительного процесса в бронхах через 1 год лечения в режиме SMART служат поводом для беспокойства и требуют дополнительных долгосрочных исследований, в которых будут оцениваться воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Включение в исследования, в которых изучалась стратегия SMART, только пациентов с плохо контролируемой БА и недавно перенесенными обострениями может исказить результаты и ограничивать применимость их выводов для более широкой популяции больных БА. ●

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн