

Терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора (SMART): актуальные вопросы и их решения

Н.П. Княжеская

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всех возрастных группах, включая детей. При недостаточно эффективном лечении БА может вносить значительные ограничения в жизнь больного, а в ряде случаев приводить к госпитализации в реанимационное отделение и даже служить причиной смерти. По данным M. Masoli et al., БА страдает приблизительно 300 млн. человек во всем мире, а к 2025 г. прогнозируется увеличение числа таких больных еще на 100 млн. [1]. Но, говоря о контроле БА, прежде всего нужно определить, что означает это понятие и какие факторы оно отражает в реальной клинической практике. Критерии хорошо контролируемой БА приведены в GINA 2006 г. [2]:

- отсутствие дневных симптомов (или не более 2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки;
- отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за БА;
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или не более 2 эпизодов в неделю);
- нормальные или близкие к нормальным показатели легочной функции;
- отсутствие обострений БА.

В GINA 2009 г. рекомендован более глубокий подход к достижению контроля БА, с оценкой текущего и последующего снижения риска обострений, нестабильного течения заболевания, скорости снижения функции легких, побочных эффектов [3]. Показатели, связанные с увеличением риска возникновения нежелательных явлений в будущем, включают плохой контроль клинических симптомов, частые обострения в течение предыдущего года, лечение по поводу БА в отделении неотложной помощи, низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. В GINA как

2006 г., так и 2009 г. указано, что достижение контроля над БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии, поэтому необходимо стремиться к контролю над заболеванием не только для повышения качества жизни пациента, но и с целью уменьшения риска развития тяжелых последствий заболевания. Для достижения контроля над БА следует применять все методы лечения и оценивать результат по критериям GINA. При этом подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над БА и необходимость пересмотра терапии [2, 3].

Комбинированные препараты и контроль БА

Появление комбинированных препаратов, составными компонентами которых являются ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) и длительнодействующий β_2 -агонист (ДДБА), служит отражением эволюции взглядов на терапию БА. В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА лежит синергизм взаимодействия этих лекарственных средств. Ингаляционные глюкокортикостероиды увеличивают синтез β -рецепторов, обеспечивая их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность β_2 -рецепторов. Длительнодействующие β_2 -агонисты активируют глюкокортикоидные рецепторы, при этом для активации рецептора в присутствии ДДБА требуются более низкие дозы ИГКС. Кроме того, ДДБА повышают ядерную транслокацию стероидно-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению синтеза β_2 -рецепторов [4, 5]. Безусловно, после внедрения в практику комбинированной терапии (ИГКС + ДДБА) эффективность лечения БА значительно повысилась и достижение контроля над заболеванием стало возможным даже у пациентов с тяжелым и среднетяжелым его течением. Однако, даже применяя самые современные лекарственные средства, далеко не всегда удается добиться полного контроля над заболе-

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

ванием. В исследовании INSPIRE, проведенном одновременно в 8 странах Западной Европы, Канаде, США и Австралии, участвовало 3415 пациентов, которые получали регулярную терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА. При оценке у них степени контроля над БА подавляющее большинство больных отмечали несколько периодов ухудшения БА в течение предшествующего года, при этом в половине случаев возникала необходимость обращения к врачу для назначения дополнительного лечения; 74% пациентов сообщили, что за последнюю неделю им ежедневно требовались препараты для облегчения симптомов, по меньшей мере 1 раз в день (что соответствует потребности в 3 баллончиках вентолина в год) [6].

Относительно новым способом достижения контролируемого течения БА является концепция лечения в режиме единого ингалятора (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy – SMART), или терапия при помощи одного ингалятора (Single Inhaler Therapy). Важной особенностью единого ингалятора является способность Симбикорта Турбухалера (160,0/4,5 мкг) не только служить базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, но и немедленно облегчать симптомы заболевания [7]. Таким образом, целью терапии единым ингалятором, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов, является достижение контроля над БА. Результаты исследований показали, что такой режим дозирования Симбикорта Турбухалера положительно влияет на контроль над заболеванием, резко сокращая вероятность развития обострения и минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) [8–12].

Рассмотрим несколько важных вопросов по поводу достижения контроля над БА методом единого ингалятора (SMART).

Является ли терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора (SMART) адекватным методом контроля воспаления у больных БА?

Как указано выше, Симбикорт Турбухалер (160,0/4,5 мкг) не только служит базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, но и способен немедленно облегчать симптомы БА [13]. В момент затрудненного дыхания пациент получает и бронхорасширяющее средство формотерол, и противовоспалительный препарат будесонид. В канадском исследовании SOLO 88 пациентов с БА в течение 6 мес получали лечение в соответствии с рекомендациями Канадской наилучшей клинической практики (Canadian Best Practice – CBP) либо Симбикорт в режиме единого ингалятора. На протяжении 6 мес у пациентов анализировали число эозинофилов в мокроте. На фоне терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора было отмечено снижение уровня эозинофилов на 24%, а при терапии по рекомендациям CBP – на 6%. Разли-

чие в пользу стратегии SMART не было статистически значимым. Однако, несмотря на то что для контроля БА при использовании Симбикорта Турбухалера в режиме единого ингалятора (SMART) потребовалась более низкая средняя доза ИГКС, контроль воспаления был не хуже, чем при альтернативном лечении в соответствии с рекомендациями CBP [14]. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов – вот основное достоинство единого ингалятора, ведущая роль в котором принадлежит именно ИГКС. Это было убедительно показано в исследовании SMILE, проведенном специально для определения роли будесонида в предотвращении обострений БА [9]. Результаты исследования SMILE свидетельствуют о том, что и будесонид, и формотерол, применяемые по потребности, дополняя друг друга, вносят свой вклад в улучшение контроля над БА в отличие от фиксированных доз препарата с использованием тербуталина или формотерола по потребности. Доза Симбикорта Турбухалера в режиме единого ингалятора увеличилась по сравнению с фиксированными дозами указанного препарата только на 160,0/4,5 мкг/сут, т.е. на одну дополнительную дозу. При этом отмечалось уменьшение количества тяжелых обострений на 48%, а госпитализаций и обращений за неотложной помощью – на 39%. Именно в этом исследовании было продемонстрировано улучшение контроля над БА при столь небольшом увеличении дозы ИГКС и ДДБА.

В исследовании COMPASS было подтверждено, что данные, полученные в исследовании SMILE, не являются результатом простого повышения дозы [8]. Сравнение проводилось между Симбикортом Турбухалером в дозе 160,0/4,5 мкг 2 раза в день плюс по потребности, режимом удвоенных доз Симбикорта Турбухалера (320,0/9,0 мкг 2 раза в день плюс короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по потребности) и Серетидом 125,0/25,0 мкг по две ингаляции 2 раза в день плюс КДБА. В группе пациентов, принимавших Симбикорт Турбухалер в режиме единого ингалятора, отмечалось уменьшение количества тяжелых обострений на 39% по сравнению с группой Серетиды и был достигнут контроль над ежедневными симптомами, несмотря на вдвое меньшую дозу поддерживающей терапии.

Стратегия лечения Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора (SMART) нашла отражение в рекомендациях GINA 2006 г.: "...использование комбинации быстро- и длительнодействующего β_2 -агониста и ингаляционного глюкокортикостероида в одном ингаляторе (препарат и для контроля заболевания, и для купирования симптомов) эффективно в отношении поддержания высокого уровня контроля астмы и уменьшает обострения, требующие терапии системными глюкокортикостероидами и госпитализации. Положительный эффект, выражающийся в предотвращении обострений, по-видимому, является следствием раннего вмешательства на очень ранней стадии угрожающего обострения" [2].

Стратегия SMART позволяет лечить воспаление, лежащее в основе заболевания, при каждой ингаляции – и при поддерживающей терапии, и при применении по потребности, причем оба компонента Симбикорта Турбухалера вносят вклад в обеспечение дополнительного улучшения контроля над БА.

Не приведет ли терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора к чрезмерному использованию ДДБА и ИГКС?

В свете проблем с безопасностью ДДБА можно ли дополнительно использовать формотерол по потребности? В качестве препарата для облегчения симптомов формотерол столь же хорошо переносится, как сальбутамол. Это было убедительно показано в большом 6-месячном исследовании, включавшем 18 000 пациентов [15]. Формотерол обладает уникальной промежуточной липофильностью и способен быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч. Кроме того, для формотерола характерен дозозависимый эффект во всем диапазоне применяемых доз. Формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным β_2 -агонистом, и у него отсутствует антагонистическое действие по отношению к КДБА [16–18]. В многочисленных исследованиях установлено, что риск побочных эффектов формотерола не превышает таковой для сальбутамола [15, 19, 20]. Его системные эффекты сходны с эффектами сальбутамола даже при эпизодическом применении в высоких дозах. Однако при использовании стратегии SMART пациенты принимают не формотерол, а комбинированный препарат Симбикорт Турбухалер, что обеспечивает дополнительную противовоспалительную терапию. Результаты всех исследований по изучению стратегии SMART, охватывающих более 14 000 пациентов, подтверждают, что стратегия единого ингалятора не сопровождается увеличением частоты побочных эффектов β_2 -агонистов по сравнению с таковой при использовании режимов фиксированных доз. Кроме того, в этих исследованиях установлено, что эффективность терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора сохраняется более 1 года, что подтверждает отсутствие формирования толерантности при использовании Симбикорта Турбухалера по потребности.

Одной из серьезных проблем в лечении БА является недостаточное использование ИГКС, а регулярный прием ИГКС является ключевым преимуществом терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора. Будесонид не оказывает немедленный эффект, как сальбутамол или формотерол, но действует достаточно быстро. Положительный эффект однократной дозы будесонида может продолжаться в течение нескольких часов. Таким образом,

применение будесонида по потребности согласно стратегии SMART может предотвратить появление последующих симптомов и развитие воспаления. Доказано, что однократная доза будесонида улучшает функцию внешнего дыхания в течение 3 ч и значительно уменьшает число эозинофилов в мокроте в течение 6 ч [21, 22].

Терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора способна повысить эффективность лечения, но при этом приводит к снижению средней экспозиции глюкокортикостероидов. Во всех клинических исследованиях пациенты, получавшие терапию по стратегии SMART, использовали меньше ИГКС и при этом у них наблюдалось меньшее число обострений, чем у пациентов, получавших Пульмикорт в более высоких фиксированных дозах. В исследованиях COMPASS и COSMOS на фоне терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора у пациентов отмечался более эффективный контроль БА, чем у больных, использовавших более высокие фиксированные дозы ИГКС/ДДБА.

Следует отметить, что в долгосрочных исследованиях STAY и STEP проводилась оценка функции надпочечников. По данным этих двух исследований, эффективность терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора была сопоставима с эффективностью терапии препаратом Пульмикорт в дозе 800 мкг/сут [7, 11]. В исследовании COMPASS менее 1% пациентов, леченных по стратегии SMART, применяли дозы ИГКС, эквивалентные 2000 мкг/сут беклометазона дипропионата [8].

Можно ли применять терапию Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора при более тяжелой БА?

Стратегия SMART используется при лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. В клинических исследованиях, посвященных этому методу, участвовало немало пациентов с тяжелой БА, на момент включения в исследование получавших ИГКС в дозе более 1000 мкг/сут. Существенным является тот факт, что в этих исследованиях наблюдался крайне низкий уровень обострений и улучшение долгосрочного контроля на фоне использования стратегии SMART. Результаты всех исследований подтверждают, что стратегия SMART более эффективна, чем лечение фиксированными дозами ИГКС или комбинированными препаратами в тех же или в больших регулярных дозах. Действительно, в исследовании COSMOS 40% пациентов получали максимальную дозу Серетид, тем не менее при терапии Серетидом плюс сальбутамол число обострений и частота использования препаратов для облегчения симптомов были выше, а показатели функции внешнего дыхания – ниже, чем при терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора [10]. Следует, однако, отметить, что стратегия SMART не изучалась у пациентов, нуждающихся в регулярном лечении пероральными глюкокортикостероидами.

Не слишком ли дорог Симбикорт Турбухалер по сравнению с КДБА, чтобы использовать его для облегчения симптомов?

Одним из ограничений в использовании стратегии SMART практикующие врачи называют экономические аспекты. Однако Симбикорт Турбухалер в режиме единого ингалятора – не просто препарат для облегчения симптомов, он является единым комплексным ингалятором, с помощью которого и контролируется заболевание, и облегчаются симптомы. Причина отличных результатов стратегии SMART состоит в том, что при ингаляции Симбикорта Турбухалера по потребности происходит немедленное воздействие на воспаление, формирующееся при самых незначительных симптомах БА, при этом улучшается контроль над заболеванием. Этого не случается при приеме КДБА по потребности. При сравнении стоимости терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора и терапии фиксированными дозами ИГКС плюс КДБА наблюдалось снижение прямых расходов на лечение и затрат здравоохранения, что обусловлено экономией лекарств при терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора, а также более редким лечением обострений. С экономической точки зрения терапия Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора обладает преимуществами, т.е. она одновременно и более эффективная, и сокращает затраты [23, 24].

Каким пациентам следует назначать стратегию SMART?

- Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением БА, которым требуется комбинированная терапия и которые будут использовать Симбикорт Турбухалер по потребности, как ранее использовали КДБА.
- Стратегия SMART особенно эффективна у пациентов, которые правильно используют препараты по потребности.

Режим единого ингалятора зарегистрирован для пациентов старше 18 лет. Ряд больных не склонны купировать симптомы БА, а предпочитают терпеть их. Само понятие “слабое восприятие симптомов” должно насторожить врача, так как это, скорее всего, следствие плохого контроля заболевания и по мере улучшения контроля восприятие может улучшиться. Если пациент переносит симптомы БА, не купируя их с помощью лекарств, то он привыкает к ним, что нередко приводит к формированию выраженной бронхиальной обструкции. Эта проблема представляется весь-

ма актуальной, так как свидетельствует в первую очередь о поздней диагностике БА и об отсутствии взаимопонимания в отношениях врача и пациента.

Заключение

Целью терапии Симбикортом Турбухалером в режиме единого ингалятора является достижение контроля над БА, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов. В многочисленных исследованиях установлено, что такой режим дозирования Симбикорта Турбухалера при БА оказывает положительное влияние на контроль над заболеванием, резко сокращая риск возникновения обострения и в то же время минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении СГКС. Стратегия SMART не является способом лечения обострений БА. Лечение обострений зависит от выраженности симптомов, и при этом требуется назначение других препаратов в специальных режимах.

Список литературы

1. Masoli M. et al. // *Allergy*. 2004. V. 59. P. 469.
2. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006 // <http://www.ginasthma.com>
3. <http://www.ginasthma.com> (last accessed November 2009).
4. Barnes P.J. // *Respir. Med.* 2001. V. 95. Suppl. B. P. S12.
5. Barnes P.J. // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 182.
6. Partridge M.R. et al. // *BMC Pulm. Med.* 2006. V. 6. P. 13.
7. O'Byrne P.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 171. P. 129.
8. Kuna P. et al. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
9. Rabe K. et al. // *Lancet*. 2006. V. 368. P. 744.
10. Vogelmeier C. et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. P. 819.
11. Scicchitano R. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004. V. 20. P. 1403.
12. Rabe K.F. et al. // *Chest*. 2006. V. 129. P. 246.
13. Kips J.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 996.
14. Sears M.R. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 33. P. 21.
15. Pauwels R.A. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. P. 787.
16. Palmquist M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 160. P. 244.
17. Tattersfield A.E. et al. // *Lancet*. 2001. V. 357. P. 257.
18. van Noord J.A. et al. // *Eur. Respir. J.* 1996. V. 9. P. 1684.
19. Boonsawat W. et al. // *Respir. Med.* 2003. V. 97. P. 1067.
20. Cheung D. et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 27. P. 504.
21. Engel T. et al. // *Allergy*. 1991. V. 46. P. 547.
22. Gibson P.G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 32.
23. Цой А.Н. и др. // *Пульмонология*. 2007. № 3. С. 34.
24. Архипов В.В. и др. // *Пульмонология*. 2011. № 6. С. 87. ●