

# Возможность гибкого дозирования Симбикорта при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме

*Н.П. Княжеская, М.О. Потапова*

Значительным шагом вперед в лечении бронхиальной астмы (БА) явилось открытие, что добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия к терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) обеспечивает более эффективный контроль БА, чем монотерапия более высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А). К этому выводу привели данные многочисленных клинических исследований, в том числе FACET, OPTIMA и др. [1–3].

Несмотря на внедрение в клиническую практику современных рекомендаций по лечению и профилактике БА [4], у многих пациентов не достигается контроль БА. Поэтому необходимо разрабатывать дальнейшие меры по обеспечению оптимального контроля БА с использованием наименьших эффективных доз препаратов, особенно это касается ИГКС.

Довольно большой проблемой, затрудняющей выполнение этой задачи, является низкий уровень приверженности пациентов терапии ИГКС. Часто больные ошибочно считают, что их заболевание еще не требует лечения ИГКС, а иногда и врачи отговаривают их от приема базисных препаратов, в том числе ИГКС. Нередко пациенты и даже врачи отождествляют осложнения от длительного приема системных глюкокортикостероидов с побочными эффектами ИГКС, путают понятия

“поддерживающая терапия для контроля заболевания” и “привыкание к лекарственным препаратам”. Кроме того, многие больные пытаются использовать ИГКС для купирования симптомов БА и, не получая желаемого эффекта, считают их неэффективными. Таким образом, неправильная тактика лечения БА приводит к усилению симптомов заболевания, снижению качества жизни, развитию толерантности к лекарственным препаратам (с соответствующим увеличением их использования).

Практически все пациенты с БА используют  $\beta_2$ -агонисты короткого действия по потребности для купирования симптомов. Однако исследования последних лет доказали возможность

**Добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия к терапии низкими дозами ИГКС обеспечивает более эффективный контроль БА, чем монотерапия более высокими дозами ИГКС.**

использования по потребности и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов. Это относится к формотеролу, который вызывает бронходилатацию уже на первой минуте после ингаляции (при продолжительности действия 12 ч). Кроме того, формотерол обладает дозозависимым действием, что обеспечивает возможность его многократного эффективного приема. Исследование RELIEF доказало эффективность использования формотерола (Оксиса) по потребности [5]. В настоящее время в нашей стране Оксис зарегистрирован как для использования в фиксированных дозах в качестве базисной терапии, так и по потребности.

Современные клинические руководства рекомендуют назначать ИГКС

при использовании бронхолитиков по потребности чаще 4 раз в неделю. К сожалению, врачи нередко забывают об этом и не настаивают на регулярном приеме ИГКС. Этой проблемы отчасти можно избежать при назначении ингаляторов с комбинацией ИГКС и пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов, что позволяет преодолеть недоверие к одному из препаратов базисной терапии за счет другого; наряду с этим пациенту становится легче придерживаться назначенного лечения в полном объеме. Однако предполагаемым ограничением для использования ингаляторов с фиксированными комбинациями  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и ИГКС является недостаточная гибкость дозирования. Важность этого обусловлена вариабельностью воспаления дыхательных путей, свойственной БА. Вследствие этого международные руководства настойчиво

рекомендуют гибкий подход к терапии, позволяющий увеличивать дозы ИГКС при ухудшении контроля БА и уменьшать – при улучшении состояния (ступенчатый подход).

Все большую поддержку находит использование самоконтроля заболевания, что подразумевает установление партнерства между врачом и пациентом при руководстве врача. Исследования показали, что составление плана действий при БА улучшает контроль заболевания, при этом минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении пероральных глюкокортикостероидов [6]. Положительный эффект повышения доз ИГКС (будесонида) при ухудшении течения БА был

**Надежда Павловна Княжеская** – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

**Марина Олеговна Потапова** – врач Центральной клинической больницы Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва.

продемонстрирован в исследовании Foresi et al. [7]. В этом исследовании впервые было показано, что гибкое дозирование будесонида при меньшей суммарной дозе обеспечивает такой же контроль БА, как и терапия фиксированными средними дозами ИГКС. Проведенный анализ дневников самоконтроля позволил заключить, что на фоне **фиксированных доз** (ФД) препаратов в какие-то периоды времени пациенты получают недостаточный или избыточный объем терапии. Другой важной проблемой любого режима ФД является увеличение риска обострения БА, если при стойком ухудшении симптомов применяются только  $\beta_2$ -агонисты короткого действия при отсрочке усиления противоспалительной терапии.

В настоящее время имеются два комбинированных лекарственных препарата, содержащих комбинацию ИГКС и пролонгированного  $\beta_2$ -агониста в едином ингаляторе: будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер) и флутиказон/сальметерол (Серетид Мультидиск). Следует отметить, что в случае комбинации флутиказон/сальметерол для увеличения при необходимости дозы ИГКС необходим дополнительный ингалятор с флутиказоном, так как у сальметерола кривая «доза–ответ» при дозах свыше 50 мкг относительно плоская. Напротив, точную дозу будесонида/формотерола можно варьировать (от 1 до 4 ингаляций в день), используя единый ингалятор, что делает его пригодным для применения в режиме **гибкого дозирования поддерживающей терапии** (ГДПТ) с использованием плана самоведения под руководством врача. Суточные дозы будесонида и формотерола при 1–4 ингаляциях в сутки не превышают максимальных суточных доз, разрешенных к применению.

В открытых исследованиях было показано, что ГДПТ будесонидом/формотеролом привело к значимому сокращению числа тяжелых обострений, несмотря на то, что объем терапии был на 40% ниже, чем при использовании фиксированных доз будесонида/формотерола [8–10]. Уменьшение

суммарной лекарственной нагрузки представляется особенно важным для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, использующих более высокие дозы препаратов. Кроме того, применение будесонида/формотерола в режиме ГДПТ приводило к меньшим затратам на лечение, чем в режиме ФД, что делает этот подход экономически эффективным [11].

Сравнение ГДПТ будесонидом/формотеролом с использованием ФД будесонида/формотерола и ФД флутиказона/сальметерола было проведено в ходе 7-месячного исследования SUND [12]. Цель исследования состояла в том, чтобы определить, является ли гибкое дозирование с помощью комбинированного ингалятора более эффективным по сравнению с режимом фиксированных доз.

### Дизайн исследования SUND

Дизайн исследования SUND: рандомизированное двойное слепое с открытой фазой в параллельных группах. Исследование проводилось в 93 центрах 6 стран (Германия, Дания, Нидерланды, Норвегия, Финляндия и Швеция).

В исследование было включено 1044 амбулаторных пациента в возрасте старше 12 лет с верифицированным диагнозом БА, длительностью заболевания не менее 6 мес и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq 50\%$  от должных величин. До включения в исследование все пациенты получали базисную терапию любым ИГКС в течение 3 мес и более, причем суточные дозы не изменялись в течение последнего месяца и составляли 500–1200 мкг/сут.

В критерии исключения входили инфекции дыхательных путей в течение месяца перед включением, анамнез курения  $\geq 10$  пачко-лет, применение системных глюкокортикостероидов в течение 1 мес перед исследованием, а также наличие других значимых заболеваний, которые, по мнению врача-исследователя, могли представлять риск для пациента или повлиять на результаты исследова-

ния. Во время исследования было запрещено использование ингаляционных кромонов, антилейкотриеновых препаратов, любых  $\beta_2$ -агонистов (кроме исследуемых препаратов), ксантинов, любых  $\beta$ -блокаторов (включая глазные капли), а также ингаляционных антихолинергических препаратов.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и качественной клинической практики.

Во время **открытого вводного периода** продолжительностью 10–14 дней все пациенты продолжали терапию ИГКС в тех же дозах, что и перед включением в исследование. В течение всего исследования в качестве препарата для облегчения симптомов использовался по потребности тербуталин или сальбутамол (по желанию пациента). Вводный период требовался для подтверждения того, что пациент нуждается в дополнительной базисной терапии.

Затем пациенты были **рандомизированы в одну из трех групп**:

- Симбикорт ФД (будесонид/формотерол 160/4,5 мкг);
- Симбикорт ГДПТ (будесонид/формотерол 160/4,5 мкг);
- Серетид ФД (флутиказон/сальметерол 50/250 мкг).

В течение **двойного слепого периода** длительностью 1 мес пациенты получали фиксированные дозы препаратов: в первых двух группах – будесонид/формотерол (160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза 640/18 мкг), а в третьей группе – флутиказон/сальметерол (250/50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза 500/100 мкг).

После окончания двойного слепого периода в течение **6-месячной открытой фазы** пациенты групп ФД Симбикорта и Серетиды продолжали получать такую же терапию ФД.

Дневники пациентов, рандомизированных в группу Симбикорта ГДПТ, проверялись врачом-исследователем по истечении 1 мес двойного слепого периода и во время открытой фазы. Пациентам с хорошим контролем БА в конце двойного слепого периода объ-

ем поддерживающей терапии был уменьшен (“ступень вниз”) до 1 ингаляции Симбикорта 2 раза в день. У пациентов, не отвечавших критериям хорошего контроля БА, минимальный объем терапии до конца исследования составлял 2 ингаляции Симбикорта 2 раза в день. Пациенты группы Симбикорта ГДПТ были проинструктированы

временно повышать поддерживающую дозу до 4 ингаляций 2 раза в день на срок 7–14 дней при недостаточном контроле заболевания (“ступень вверх”), при этом не требовалось консультироваться с врачом-исследователем. Ухудшение определялось как два последовательных дня с использованием препарата для облегчения симптомов  $\geq 3$  раз в день или с ночными пробуждениями из-за БА.

### Полученные результаты и их обсуждение

После 1 мес слепого периода улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> в группе Симбикорта ФД было значимо более выраженным, чем в группе Серетид ФД, и оно сохранялось весь период исследования. Никаких других отличий между группами Симбикорта ФД и Серетид ФД после 1 мес слепого периода и 6 мес терапии ФД не наблюдалось.

У пациентов в группе Симбикорта ГДПТ было отмечено меньшее число обострений БА, чем в группах Симбикорта ФД (на 32%) и Серетид ФД (на 40%), а также уменьшение использования бронхолитиков по потребности. В группе Симбикорта ГДПТ значительно уменьшилась частота обострений, и этот эффект сохранялся и даже стал более выраженным со временем.

Число ночных пробуждений из-за БА также значимо сократилось после перехода с режима ФД на режим ГДПТ

при терапии Симбикортом в течение 6-месячного открытого периода.

Другие показатели эффективности были сравнимы между группами в течение всего открытого периода.

Важно отметить, что 45% пациентов (95 из 211) в группе Симбикорта

**Гибкое дозирование Симбикорта позволяет достичь более эффективного контроля над БА с помощью меньших доз препарата.**

ГДПТ достигли удовлетворительного контроля БА после 1 мес двойного слепого периода, что послужило основанием снизить объем поддерживающей терапии с 2 до 1 ингаляции 2 раза в день в 6-месячной открытой фазе исследования.

Большинство пациентов из группы Симбикорта ГДПТ, которым потребовалось временное увеличение объема терапии, восстановили контроль над БА в течение 7 дней (67% всех периодов “ступень вверх”).

### Выводы

1. В группе Симбикорта ФД отмечались более высокие показатели ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с Серетидом ФД.

2. По другим параметрам эффект Симбикорта ФД и Серетид ФД был сходным.

3. При гибком дозировании Симбикорта по сравнению с фиксированными дозами Серетид ФД и Симбикорта:

- уменьшилось количество обострений;
- эффективный контроль над БА достигался с помощью меньших доз препарата;
- уменьшилось использование препаратов по потребности.

### Заключение

*Цели успешной терапии БА включают:*

- достижение и поддержание контроля над симптомами;

- поддержание показателей функции внешнего дыхания как можно ближе к нормальному уровню;
- сохранение нормального уровня физической активности;
- отсутствие нежелательных явлений от приема лекарственных препаратов;
- предотвращение формирования необратимой обструкции дыхательных путей (ремоделирования);
- предотвращение обострений.

То есть пока не устранены периоды обострения, и пациент испытывает симптомы, нельзя говорить о достижении оптимального контроля БА. При этом добиваться выполнения названных задач следует при наименьшем возможном уровне лекарственной нагрузки. Данные исследования SUND показали, что улучшения контроля БА можно достичь, используя схемы гибкого дозирование поддерживающей терапии.

### Список литературы

1. Zetterström O. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. P. 262.
2. O'Byrne P.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 1392.
3. Pauwels P.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
5. Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. № 5. P. 787.
6. Lahdensuo A. et al. // BMJ. 1996. V. 312. P. 748.
7. Foresi A. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 440.
8. Sears M.R. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 45. P. 258.
9. Ställberg B. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2003. V. 57. P. 656.
10. Moretti A.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 45. P. 259.
11. Olsson P. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 45. P. 411.
12. Aalbers R. et al. // Current Medical Research and Opinion. 2004. V. 20. № 2. P. 225. ●