

# Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой. Результаты всероссийской программы ФРИСТАЙЛ 2

**А.С. Белевский, О.А. Цветкова**

В статье представлены результаты неконтролируемого многоцентрового исследования ФРИСТАЙЛ 2, проведенного в 52 медицинских центрах Москвы и Московской области и включавшего 517 взрослых пациентов (18 лет и старше) с неконтролируемой или частично контролируемой бронхиальной астмой в соответствии с критериями GINA (The Global Initiative for Asthma). В исследовании наблюдался высокий уровень терапевтического сотрудничества при лечении Форадилком Комби на фоне краткого обучения пациентов в астма-школе. Это привело к улучшению достижения контроля бронхиальной астмы: полный контроль был достигнут у 78,5% пациентов через 6 мес лечения, у 16% пациентов удалось уменьшить объем базисной терапии (перевести на «ступень вниз»), у пациентов улучшились показатели функции дыхания, качество жизни. Подавляющее большинство пациентов (92,8%) охарактеризовали Аэролайзер как «удобный» и «очень удобный». Профиль безопасности Форадила Комби был сопоставим с результатами более ранних исследований.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, терапия, качество жизни, эффективность терапии, профиль безопасности, Форадил Комби, приверженность к терапии.

## Введение

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) занимают центральное место в фармакотерапии бронхиальной астмы (БА). В соответствии с рекомендациями GINA (The Global Initiative for Asthma) комбинация ИГКС и ДДБА является лекарственным средством первого выбора в лечении средне-тяжелой и тяжелой БА [1].

В метаанализе нескольких клинических исследований было выявлено, что у пациентов с недостаточным контролем БА добавление ДДБА как к низким, так и к средним дозам ИГКС способно обеспечить более выраженное улучшение симптоматики и улучшение функциональных показателей легких [2]. Еще более значительные результаты были достигнуты при лечении БА формотеролом в сочетании с высокими дозами ИГКС [3, 4]. По данным эпидемиологического исследования INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations), 70% больных БА в Западной Европе, Канаде и США получают комбинированное лечение, а в России врачи используют комбинированные препараты значительно реже – у 8–18% пациентов [5–7]. Эта ситуация негативно влияет на контроль БА у больных в нашей стране.

Форадил Комби – это комбинация ДДБА (формотерол) и ИГКС (будесонид) в виде набора капсул с порошком для ингаляций, который обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы и полного контроля ингаляции. Впервые оценка эффективности и безопасности перевода

на Форадил Комби пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА ( $n = 80$ ), у которых предыдущее лечение с использованием различных комбинаций ДДБА и ИГКС имело низкую эффективность, была проведена С. Gessner et al. в многоцентровом открытом исследовании (2003). Уменьшение симптомов БА по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано после перевода на свободную комбинацию формотерола и будесонида. Через 8 нед лечения количество пациентов с постоянными или часто возникающими симптомами БА уменьшилось.

Эффективность лечения БА во многом зависит от способа доставки препарата. Аэролайзер – ингаляционное устройство, с помощью которого применяется Форадил Комби, – обеспечивает правильную технику ингаляции у большинства пациентов любого возраста. Устройство позволяет контролировать правильность выполнения ингаляции и точность дозирования препарата по принципу «слышу–чувствую–вижу»: 1) «слышу» – пациент слышит вращение капсулы во время вдоха; 2) «чувствую» – чувствует сладкий вкус препарата; 3) «вижу» – пациент видит после ингаляции, что капсулы пусты.

В проведенных ранее исследованиях оценивались различные типы ингаляторов в рутинной клинической практике [8]. Во время использования Аэролайзера пациенты сделали меньше ошибок, связанных с типом ингалятора, – их частота составила 12% ( $p < 0,05$ ). Для сравнения, для Мультидиска этот показатель составляет 16%, для Турбухалера – 32%, для дозированных аэрозольных ингаляторов – 69%. Обычная практика показывает, что больные БА часто игнорируют проблему своего заболевания, поэтому результаты лечения неудовлетворительные и контроль не достигается. Было выявлено, что лишь около 60% больных БА используют противоастматическую терапию по назначению врача [9].

В 2003 г. Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration) опубликовало обзор литературы, посвященной БА и отношению пациентов к лечению ИГКС, в котором

**Андрей Станиславович Белевский** – профессор, кафедра пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

**Ольга Александровна Цветкова** – профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Таблица 1.** Распределение пациентов по предшествующей терапии до назначения Форадил Комби

Группа	Количество больных	
	абс.	%
1-я (фиксированная комбинация ИГКС и ДДБА)	251	48,5
2-я (свободная комбинация ИГКС и ДДБА)	34	6,6
3-я (монотерапия ИГКС)	232	44,9
Всего	517	100,0

было установлено, что пациенты придерживаются предписанного режима приема препаратов на протяжении от 20 до 73% дней терапии, так что объем “неиспользованного лечения” составляет примерно 50% от предписанной дозы (варьирует от 24 до 69%) [10].

F. Wolf et al. в кокрановском систематическом обзоре продемонстрировали, что надлежащее обучение пациентов влияет на достижение контроля БА [11, 12]. В обзор были включены данные 26 рандомизированных исследований и 6 клинических испытаний, в которых участвовало 3706 пациентов. Исследователи пришли к выводу, что у детей и подростков, посещавших астма-школы, по сравнению с контрольной группой отмечалось улучшение физиологических показателей и самовосприятия БА, снижение частоты обострений БА и расходов на лечение.

В ретроспективном анализе других исследований было выявлено, что соблюдение правильно назначенного лечения значимо и положительно влияет на снижение частоты обострений БА и улучшение качества жизни (КЖ) [12–14].

**Целью исследования** являлось применение Форадил Комби у больных БА на протяжении 6 мес терапии в рамках неинтервенционного наблюдательного исследования.

## Материал и методы

Исследование было проведено в неконтролируемом многоцентровом формате в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2001/20/ЕС от 4 апреля 2001 г., этическими принципами Хельсинкской декларации, Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), применимыми для постмаркетинговых исследований. В исследование было включено 517 больных БА из 52 медицинских центров Москвы и Московской области (средний возраст  $52,0 \pm 13,74$  года; 40,4% мужчин ( $n = 209$ ), 59,6% женщин ( $n = 308$ )).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У 75,0% пациентов было зарегистрировано по крайней мере одно сопутствующее заболевание, среди которых наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы.

В исследование включались мужчины и женщины 18 лет и старше с диагнозом БА, установленным в соответствии с рекомендациями GINA и соответствующим 3-й и 4-й ступеням терапии, которым в течение 1 мес до включения в исследование была назначена терапия Форадил Комби в связи с неэффективностью предшествующей терапии.

Главным критерием включения являлась недостаточная эффективность проводимого лечения в течение как минимум 1 мес. Все пациенты нуждались в обучении в астма-школе, так как имели проблемы с техникой ингаляции,

отмечали недостаточную приверженность к препаратам базисной терапии или не соблюдали рекомендации по образу жизни, диете. Период наблюдения составлял 6 мес, в течение которых пациент посещал исследователя 3 раза: в начале исследования (визит 1), через 3 мес (визит 2) и через 6 мес (визит 3).

Распределение пациентов в зависимости от предшествующей терапии до назначения Форадил Комби представлено в табл. 1.

Пациентам предлагалось посетить астма-школу, занятия проводились 2 раза за время наблюдения – в период между визитами 1 и 2, а также между визитами 2 и 3.

Астма-школа представляла собой индивидуальное занятие, на котором пациент получал сведения о базисной терапии, технике ингаляции с помощью ингалятора и информацию о важности регулярного применения двух компонентов противоастматической терапии.

В исследование не включались пациенты с индивидуальной непереносимостью любого компонента Форадил Комби, больные хронической обструктивной болезнью легких, активные или бывшие курильщики со стажем курения более 20 пачек-лет, пациенты с крайне тяжелым течением БА (5-я ступень терапии), БА нестабильного клинического течения (применение более 8 ингаляций сальбутамола (100 мкг) ежедневно в течение двух последовательных дней или уменьшение пиковой скорости выдоха (ПСВ) более чем на 40% в течение двух дней подряд), пациенты с клиническими признаками обострения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, пациенты с нестабильной патологией сердечно-сосудистой системы, а также пациенты, которые отказались посещать астма-школу.

Анализ результатов лечения проводился для каждой группы в зависимости от предшествующей терапии. Выбор режима терапии для каждого пациента в данном исследовании осуществлял лечащий врач на основании тяжести БА и терапевтического контроля заболевания. Через 1 мес лечения Форадил Комби лечащий врач мог увеличить дозу будесонида, если контроль БА не был достигнут, или мог уменьшить дозу будесонида после 3 мес контролируемого клинического течения БА в соответствии с критериями GINA (2011). Лекарства, используемые кроме Форадил Комби (ксантины, антихолинергические средства, антагонисты рецепторов лейкотриена и др.), и препараты “скорой помощи” рассматривались как дополнительная терапия и в ходе исследования не отменялись.

Все пациенты на протяжении исследования могли использовать препараты “скорой помощи”.

## Результаты

Для оценки достижения первичной цели – комплайенса пациентов при применении Форадил Комби – использовались следующие переменные:

- данные о приверженности пациентов к лечению Форадил Комби (оценка по анкетному опросу пациентов, прошедших 6-месячный период лечения);
- данные о нарушениях режима приема препаратов в течение 6 мес (оценка количества пропущенных доз будесонида и/или формотерола).

По результатам анализа, пациентами было пропущено приблизительно 13% доз будесонида и формотерола (рис. 1).

Практически одинаковые показатели по будесониду и формотеролу свидетельствуют о том, что пациенты “теряют” не отдельные компоненты препарата, а оба компонента сразу, пропуская прием лекарства, что может происходить при применении любого типа ингалятора.

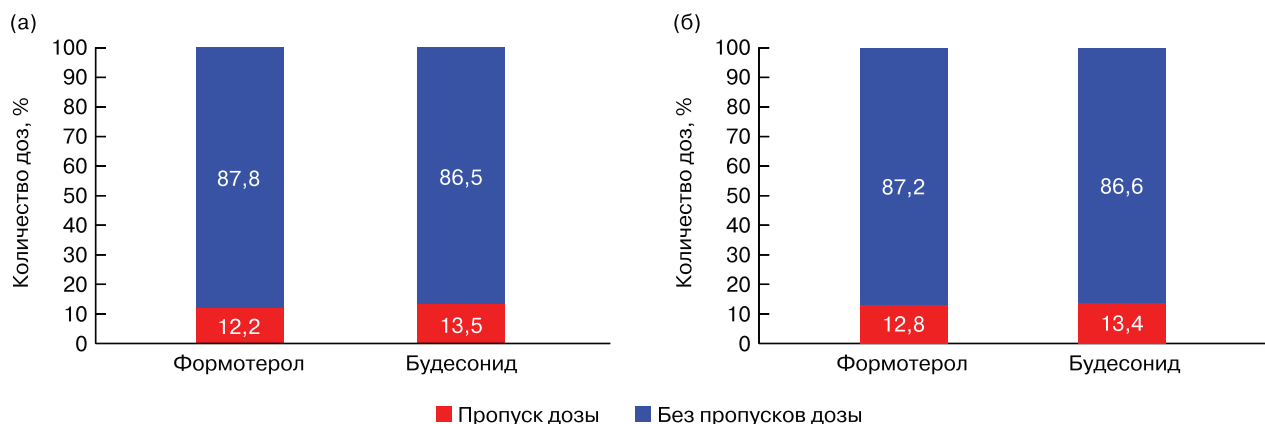


Рис. 1. Анализ количества пропущенных доз (в %) формотерола и будесонида через 3 мес (а) и через 6 мес (б) лечения.

Удобство Аэролайзера пациенты оценивали по 5-балльной шкале. В исследовании подтвердилось удобство ингаляционной формы доставки Аэролайзер: 92,8% пациентов назвали Форадил Комби “удобным” и “очень удобным”. Для сравнения, исходно только 43% пациентов считали, что назначенные им препараты применять удобно.

Также были собраны данные по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ПСВ, степени контроля БА в соответствии с GINA (2011), использованию препаратов “скорой помощи” в течение недели, по количеству обострений БА (госпитализации, экстренные вызовы “скорой помощи”, курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС)) в течение 6-месячного периода, по изменению КЖ по оценке пациента с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

В течение 6 мес терапии Форадилом Комби отмечалось значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания (рис. 2).

При изучении динамики контроля БА было выявлено, что если в начале исследования большинство пациентов во всех трех группах терапии имели неконтролируемую или частично контролируемую БА (только у 18 пациентов (3,5%) БА была контролируемой), то уже на визитах 2 и 3 по сравнению с исходным было отмечено значимое улучшение контроля БА ( $p < 0,001$ ), а в конце исследования контролируемая БА была зарегистрирована у 78,5% пациентов, неконтролируемая БА – только у 1,4% (рис. 3).

В течение 6 мес доля пациентов, принимающих будесонид в дозе 800 мкг/сут, снизилась с 71,0 до 63,4%, тогда как доля пациентов, использующих будесонид в дозе 400 мкг/сут, увеличилась с 28,2 до 36,1% (табл. 2).

Таким образом, 1 из 7 пациентов перешел на “ступень вниз” через 6 мес терапии. Высокие дозы будесонида использовались редко, тем не менее частота применения суточной дозы 1200–1600 мкг уменьшилась более чем в 2 раза – с 0,8 до 0,4%. Следует подчеркнуть, что суточная доза формотерола в абсолютном большинстве случаев составляла 24 мкг в течение всего исследования (96,4% пациентов исходно, 97,5% через 6 мес терапии).

В течение 1 года до включения в исследование госпитализации имели место у 126 пациентов (24,4%), тогда как во время 6-месячного периода исследования были госпитализированы только 6 пациентов (1,2%).

За 12-месячный период до включения в исследование 112 пациентов (21,7%) получили хотя бы один короткий курс пероральных ГКС, в то время как за 6-месячный период наблюдения только 9 пациентам (1,7%) назначались курсы системных ГКС.

Отмечено также значительное снижение потребности в препаратах “скорой помощи”: если в начале исследования большинство пациентов (481 (93,0%)) использовали короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА), то в конце исследования только 1/3 пациентов (167 (33,1%)) продолжали применять препараты “скорой помощи”. При этом значительно сократилась потребность в короткодействующих бронхолитиках, достигнув критериев контролируемой БА (не более 2 раз в неделю, GINA 2011) (рис. 4).

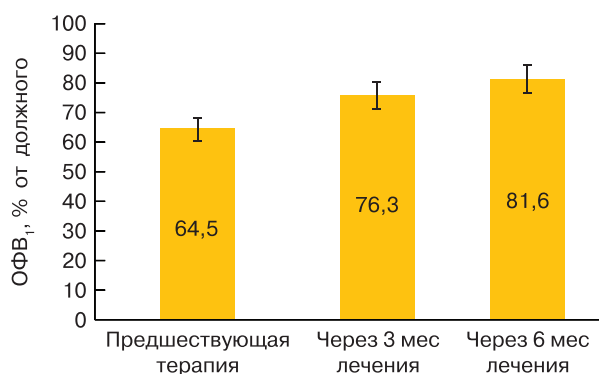


Рис. 2. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных в процессе лечения.

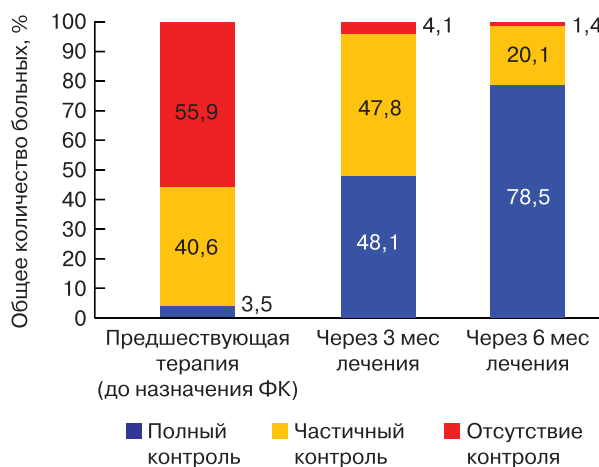


Рис. 3. Динамика контроля БА у больных в процессе лечения. Здесь и на рис. 4 и 5: ФК – Форадил Комби.

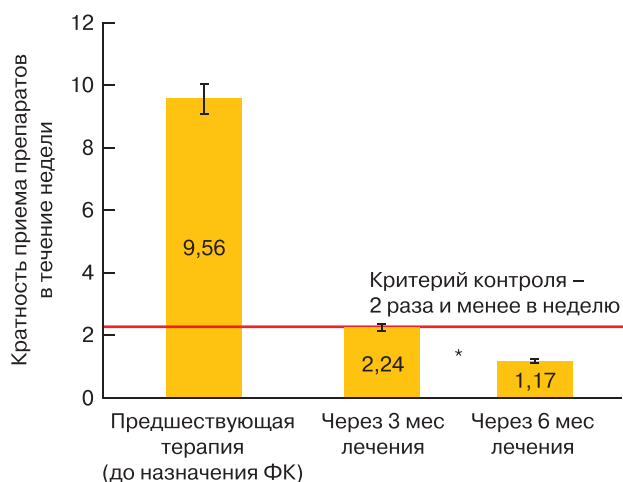


Рис. 4. Динамика частоты использования препаратов "скорой помощи" у больных БА в процессе лечения. \*  $p < 0,001$ .

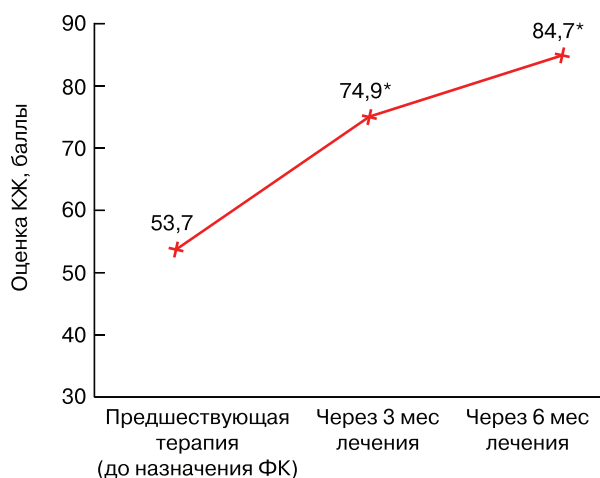


Рис. 5. Динамика оценки КЖ в процессе лечения. \*  $p < 0,001$ .

Оценка КЖ проводилась с использованием ВАШ, где 0 баллов – плохое состояние здоровья, 100 баллов – лучшее из возможных состояние здоровья. Выявлено статистически достоверное улучшение КЖ: среднее значение по ВАШ увеличилось с 55 до 87 баллов на визите 3 (рис. 5).

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 48 пациентов (9,1% от общего числа включенных в исследование). Суммарно было отмечено 71 НЯ (чаще всего НЯ наблюдались у пациентов, которые были переведены со свободных комбинаций ИГКС и ДДБА (20,6%). Нежелательные явления отмечались у 8,3% пациентов, переведенных с фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА, и у 8,6% пациентов, получавших до включения в исследование монотерапию ИГКС.

Самым частым НЯ была дисфония, она зарегистрирована у 12 пациентов (2,3%). Сухость во рту отмечалась у 7 пациентов (1,3%). Каждое из следующих НЯ – сердцебиение, бронхит и боли в горле – было зарегистрировано у

Таблица 2. Динамика суточных дозировок будесонида и формотерола

Препарат	Дозировка	Количество пациентов, %		
		визит 1 (начало терапии)	визит 2 (через 3 мес)	визит 3 (через 6 мес)
Будесонид	0 мкг	–	–	0,2
	200 мкг 2 раза в день	28,2	30,2	36,1
	400 мкг 2 раза в день	71,0	69,1	63,4
	600 мкг 2 раза в день	0,6	0,6	0,2
	800 мкг 2 раза в день	0,2	0,2	0,2
Формотерол	12 мкг 1 раз в день	0,8	0,4	0,4
	12 мкг 2 раза в день	96,4	97,3	97,5
	24 мкг 2 раза в день	2,8	2,3	2,1

5 пациентов (1,0%). Все другие НЯ были обнаружены менее чем у 1,0% пациентов в каждой группе.

### Обсуждение

Основной целью данного исследования была оценка применения Форадил Комби у больных БА. Был продемонстрирован высокий уровень терапевтического сотрудничества при лечении данным препаратом.

Несомненно, важную роль в лечении играет форма ингаляционной доставки препарата. Подавляющее большинство пациентов (92,8%) охарактеризовали Аэролайзер как "удобный" и "очень удобный", что обусловлено простой и понятной техникой ингаляции и возможностью полного контроля в процессе лечения. Немаловажным фактором в достижении результата лечения при применении Форадил Комби является возможность изменения объема терапии в рамках одного ингалятора. Терапия Форадилом Комби способствовала значительному улучшению достижения контроля БА (согласно критериям GINA 2011). До включения в исследование, несмотря на наличие базисной терапии, у 96,5% пациентов имелась неконтролируемая или частично контролируемая БА. Через 6 мес с момента назначения лечения полный контроль БА был достигнут у 78,5% пациентов. В течение полугода терапии значительно улучшились все показатели функции дыхания, значительно снизилось количество госпитализаций, вызовов "скорой помощи", дополнительных визитов к терапевтам, а также обострений, потребовавших назначения системных ГКС. До включения в исследование (в течение 12 мес) каждый 4-й пациент (24,4%) хотя бы 1 раз в год ложился в стационар по поводу обострения БА. В течение периода исследования (6 мес) только 1,2% пациентов были госпитализированы однократно. Примерно каждый 5-й пациент (21,7%) принимал пероральные ГКС как минимум 1 раз в год. За время проведения исследования таких пациентов было всего 1,7%.

Лечение Форадилом Комби привело к значительному снижению частоты применения препаратов "скорой помощи". В начале исследования подавляющее большинство пациентов (93%) использовали эти препараты на регулярной основе, 6-месячный курс лечения способствовал значительному уменьшению потребности в данных препаратах, и только 33,1% пациентов продолжали использовать КДБА. Кроме того, среднее количество ингаляций снизилось с 7 ингаляций/нед в начале лечения до менее 1 ингаляции/нед к концу исследования. Эффективность терапии

Форадилом Комби была одинаковой во всех группах независимо от предшествующей терапии БА.

Было отмечено значительное улучшение КЖ во время лечения Форадилом Комби: медианное значение по ВАШ увеличилось с 55 баллов в начале исследования до 87 баллов через 6 мес терапии.

Профиль безопасности препарата полностью согласуется с результатами более ранних исследований, проведенных в аналогичной популяции больных БА. Большинство НЯ были легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее частыми НЯ были дисфония (2,3%), сухость во рту (1,3%), сердцебиение (1,0%), бронхит (1,0%) и фарингит (1,0%). Все другие неблагоприятные события отмечались менее чем у 1,0% больных. В исследовании не было ни одного случая преждевременного прекращения лечения Форадилом Комби из-за побочных эффектов. Серьезных НЯ в ходе исследования не наблюдалось.

### Выводы

- На российской популяции больных с неконтролируемой и частично контролируемой БА продемонстрирована хорошая эффективность терапии Форадилом Комби в условиях повседневной клинической практики. Была отмечена высокая приверженность пациентов к лечению: подавляющее большинство участников исследования (92,8%) продолжали ингаляции препарата в течение 6 мес терапии. При этом число пропущенных доз будесонида и формотерола не превышало 13%; было выявлено, что пациенты “теряют” не отдельные дозы какого-либо из компонентов, а оба компонента сразу.
- Устройство ингаляционной доставки – Аэролайзер – в подавляющем большинстве случаев оценивалось пациентами как “удобное”, что обеспечивало надежную доставку препарата.
- Форадил Комби является эффективным средством для лечения пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения (3-я и 4-я ступени) в повседневной клинической практике. Прием препарата значительно улучшает контроль БА и спирометрические показатели. Форадил Комби показал большую эффективность в сравнении с предшествующей терапией в различных группах больных БА.
- Результаты исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности Форадила Комби, который был сопоставим с результатами более ранних исследований.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО “Новартис Фарма”, его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО “Новартис Фарма” может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

### Список исследователей:

Алексеева О.А., Анохина Т.Н., Антонова Л.П., Антошечкина О.А., Багдасарян Г.К., Безлепко Е.А., Белов А.А., Берзенадзе И.В., Берман О.З., Бецолева Н.С., Билибина С.В., Бобрикова Е.Н., Бовина Л.Х., Богачева С.В., Болдино М.С., Вельчинская Н.В., Волкова Н.Е., Гнеушева Т.Ю., Грохольская Л.В., Денисова Т.В., Дмитрова Т.П., Дончакова О.Ю., Захарова Н.К., Зверева Т.Ю., Зеленяева Т.П., Иванова А.А., Касапова Е.Н., Кокина Н.И., Колосова К.Ю., Комарова И.А., Королева И.В., Кузнецова Е.С., Кулагина И.Ц., Ларина О.Н., Луизо Т.И., Люстрицкая В.А., Мазманян М.В., Мамиконян Н.А., Манина И.В., Матько Л.Ю., Махнач Г.К., Мечковская О.А., Мирошина Т.И., Михайлов А.Л., Назарова В.В., Насанкаева Е.К., Никитина А.С., Новикова Н.В., Носова В.А., Носова Н.В., Орлов С.М., Орлова Т.В., Орловская Г.Б., Осипова Г.Л., Пашенко М.Г., Петренко С.Г., Петрова Е.А., Петрыкина М.В., Пешкова О.А., Покровский В.Е., Попов Е.В., Попова В.А., Попова О.В., Попова Ю.Н., Пронина С.А., Пронюшкина Н.Г., Прохина М.Е., Пушкина С.Л., Рыжих А.М., Самойлова М.Н., Семовских Н.А., Серегина Т.Ф., Сечко И.В., Синева И.В., Сипайлова Н.Ю., Сосина Е.Е., Сотникова А.Г., Стратилатова С.В., Суворов В.В., Сычева М.Г., Хабусова Л.В., Цветкова О.А., Чернова Е.Б., Чикина С.Ю., Чубко Е.Е., Шабарина В.А., Шибко Е.А., Шишлова Н.В., Шишканова Е.А., Шмелева Н.М., Шмиткова И.С., Эльзейн Б.А.

### Список литературы

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2011 // <http://www.ginasthma.org>
2. Shrewsbury S. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. № 7246. P. 1368.
3. National Institute of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report 2. NIH Publ. № 97-4051A. Bethesda, 1997.
4. Pauwels R. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. № 20. P. 1405.
5. Partridge M.R. et al. // BMC Pulm. Med. 2006. V. 6. P. 13.
6. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2006. № 6. С. 94.
7. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2003. № 5. С. 88.
8. Meyer T. et al. // Pneumologie. 2004. V. 58. P. 82.
9. Gessner C. et al. // Pneumologie. 2003. V. 57. P. 137.
10. Molimard M. et al. // J. Aerosol. Med. 2003. V. 16. № 3. P. 249.
11. Apter A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. № 6. P. 1219.
12. Wolf F. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. № 4. CD000326.
13. Takemura M. et al. // J. Asthma. 2010. V. 47. № 2. P. 202.
14. Murphy K.R. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. V. 23. № 5. P. 384.