

Сравнительное исследование эффективности будесонида/формотерола в режиме SMART и высоких доз салметерола/флутиказона у больных с неконтролируемой бронхиальной астмой

Современные рекомендации по ведению пациентов с **бронхиальной астмой** (БА) предусматривают добавление к лечению **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) β_2 -агонистов **длительного действия** (ДД), если БА у пациента не контролируется низкими дозами ИГКС. Однако, как показывают данные клинических исследований, большинство больных, получающих такую комбинированную терапию, продолжают испытывать дневные и ночные симптомы БА и применять β_2 -агонисты **короткого действия** (КД) для их купирования. Кроме того, у многих пациентов возникают обострения БА на фоне лечения.

В случае сохранения симптомов БА на фоне комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД возможны два подхода к терапии: либо увеличение поддерживающей дозы ИГКС, либо использование комбинированного ингалятора будесонид/формотерол (Симбикорт) в режиме **SMART** (Symbicort maintenance and reliever therapy). Режим SMART означает использование Симбикорта как для поддерживающей (регулярной) терапии, так и для купирования симптомов вместо β_2 -агонистов КД.

Как было показано в ряде исследований, режим SMART позволяет снизить риск обострений БА по сравнению с режимом, при котором постоянная доза комбинированного препарата ИГКС/ β_2 -агонист ДД сочетается с приемом β_2 -агонистов КД по потребности. Режим SMART включен в рекомендации Global Initiative for Asthma (GINA 2006) как эффективная стратегия лечения, позволяющая предотвращать обострения БА и улучшать контроль заболевания.

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании (Kupa P. et al., 2007) было показано, что будесонид/формотерол в режиме SMART уменьшал частоту обострений БА на 28–39% по сравнению с постоянными дозами будесонида/формотерола (320/9 мкг 2 раза в сутки) или салметерола/флутиказона (250/50 мкг 2 раза в сутки) в сочетании с β_2 -агонистами КД по потребности. Аналогичные результаты были получены и в открытом исследовании реальной практики (Vogelmeier C. et al., 2005), в котором дозу салметерола/флутиказона титровали для достижения контроля БА, а будесонид/формотерол использовали в режиме SMART. В группе SMART частота тяжелых обострений БА была на 22% меньше. Однако сравнительная эффективность режима SMART и высоких доз салметерола/флутиказона (которые могут потребоваться

2 из 3 больных для достижения контроля БА – данные исследования GOAL) ранее не изучалась.

Дизайн исследования

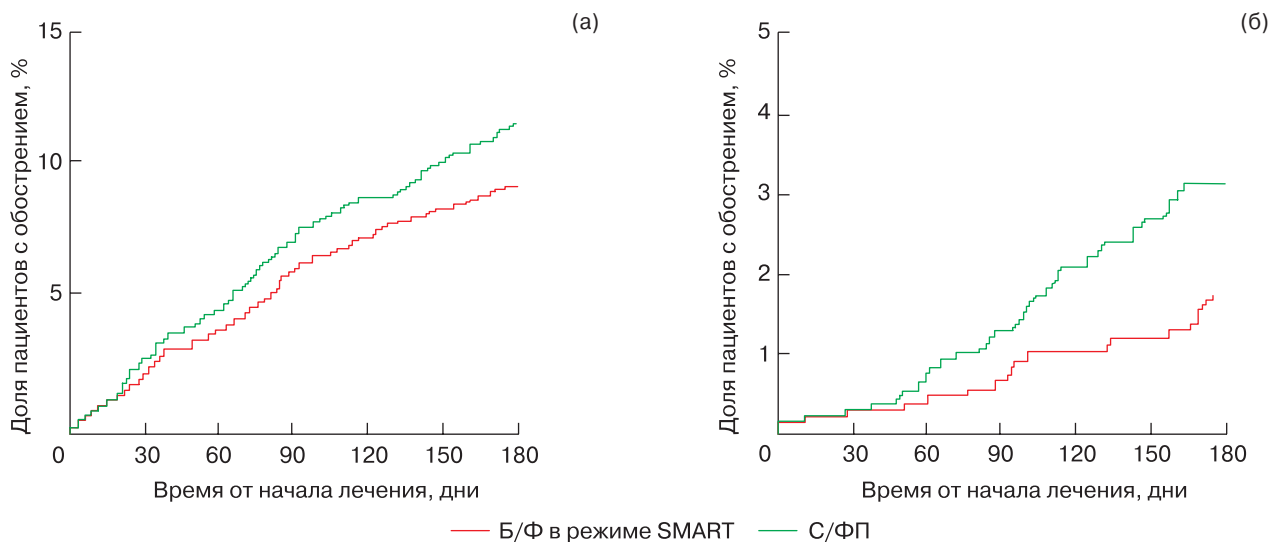
Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами длительностью 6 мес проводилось в 184 центрах 17 стран. В него включались взрослые и дети (не младше 12 лет) с персистирующей БА, получающие терапию ИГКС (800–1600 мкг/сут) или ИГКС (400–1000 мкг/сут) в сочетании с β_2 -агонистами ДД на протяжении как минимум последних 3 мес. Критериями включения служили также: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $\geq 50\%$ от должного, прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ после ингаляции 1 мг тербуталина и наличие хотя бы одного клинически значимого обострения БА в предшествующие 12 мес. Кроме того, критерием включения было использование тербуталина по потребности как минимум в 5 дней из 7 последних дней вводного периода (но ≤ 8 доз в любой из дней).

Критериями исключения были респираторная инфекция или использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение последних 30 дней, прием любых β -блокаторов (в том числе глазных капель), стаж курения ≥ 10 пачек-лет.

Пациенты посещали клинику в начале и конце вводного периода, а также через 4, 13 и 26 нед лечения. В течение вводного периода (2 нед) больные продолжали получать исходную терапию (ИГКС или ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами ДД), а также тербуталин по потребности. По окончании вводного периода пациенты были рандомизированы на две группы, в которых проводилось лечение:

- будесонид/формотерол (Б/Ф, Симбикорт Турбухалер) в режиме SMART – по 2 дозы 160/4,5 мкг 2 раза в сутки, а также по потребности для купирования симптомов;
- салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП, Серетид Мультидиск) по 50/500 мкг 2 раза в сутки и тербуталин (Бриканил Турбухалер) в разовой дозе 0,4 мг по потребности для купирования симптомов.

Исследование проводилось с двойной маской: каждый пациент пользовался двумя ингаляторами для регулярной терапии (Турбухалер и Мультидиск, один из которых содержал Б/Ф или С/ФП, а другой – плацебо) и по потребности Турбухалером (он содержал Б/Ф или тербуталин).



Кривые Каплана–Мейера: время до первого обострения БА (а) и до второго обострения БА (б) при двух режимах терапии.

Первичной конечной точкой было время до первого тяжелого обострения БА, т.е. обострения, потребовавшего госпитализации/обращения за неотложной помощью (далее оба эти события упоминаются как “госпитализации”) или применения пероральных ГКС на протяжении хотя бы 3 дней. Вторичными конечными точками служили частота тяжелых обострений БА, время до первой госпитализации и частота госпитализаций.

Ежедневно пациенты фиксировали в дневнике дневные и ночные симптомы, пиковую скорость выдоха и использование ингалятора по потребности. На основании этих данных оценивалось число дней с контролируемой БА (отсутствуют дневные и ночные симптомы, а также не используется ингалятор по потребности). Во время визитов в клинику проводилась спирометрия и заполнялся вопросник ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Оценка контроля БА по ACQ-5 равна среднему из 5 пунктов, каждый из которых измеряется в баллах (от 0 до 6), где 0 соответствует хорошему контролю, а 6 – отсутствию контроля. Также по дневникам измеряли суммарную дозу ИГКС, полученную пациентами за время исследования (с учетом использования Б/Ф по потребности).

Результаты исследования

Группы Б/Ф в режиме SMART ($n = 1154$) и С/ФП в постоянной дозе в сочетании с тербуталином ($n = 1155$) достоверно не различались по исходным клиническим характеристикам: возрасту пациентов, соотношению полов, длительности заболевания, частоте обострений БА за предшествующие 12 мес, ОФВ₁, коэффициенту бронходилатации, статусу курения и исходной терапии (дозе ИГКС и доле больных, получавших β_2 -агонисты ДД). Комплаенс к поддерживающей терапии (согласно дневникам пациентов) был высоким: в среднем принято 98% доз.

Время до первого обострения БА достоверно не различалось между группами (отношение рисков 0,82; $p = 0,12$).

Тем не менее кривые Каплана–Мейера демонстрируют тенденцию к увеличению времени до первого и повторного обострения БА при терапии Б/Ф в режиме SMART (рисунок).

Это подтверждается и достоверным снижением частоты обострений БА при терапии Б/Ф в режиме SMART на 21% по сравнению с лечением высокими дозами С/ФП (таблица). Риск госпитализации больных с обострением БА также был достоверно ниже в группе терапии SMART (отношение рисков 0,64; $p = 0,031$), причем частота госпитализации уменьшилась по сравнению с группой С/ФП на 31%. Меньшая частота обострений БА при терапии SMART отмечалась независимо от того, принимали ли пациенты β_2 -агонисты ДД до начала исследования.

Дни с ухудшением контроля БА, когда бронхолитик по потребности применялся >4, >6 или >8 доз за сутки, отмечались в группе С/ФП у 333 (29%), 151 (13%) и 49 (4%) пациентов, а в группе Б/Ф – у 305 (27%), 106 (9%) и 32 (3%) соответственно. При этом профилактическое действие Б/Ф в режиме SMART в отношении обострений, следующих за возросшей потребностью в бронхолитике, было более выраженным, чем у высоких доз С/ФП. Так, в течение 1 мес после ухудшения контроля БА (хотя бы 1 день с использованием >4 доз бронхолитика по потребности) у больных, получавших Б/Ф в режиме SMART, частота обострений была на 41% меньше, чем при лечении С/ФП (см. таблицу).

Клинические показатели контроля БА улучшились одинаково в обеих терапевтических группах. Доля дней с контролируемой БА в группе Б/Ф SMART увеличилась с 6,3% (во вводном периоде) до 44,0%, в группе С/ФП – с 5,8 до 44,9%. Оценка контроля БА по ACQ-5 за время лечения составила 1,08 и 1,12 балла соответственно. ОФВ₁ возрос при лечении Б/Ф с 2,29 до 2,52 л, при терапии С/ФП – с 2,27 до 2,49 л. По динамике остальных клинических параметров различий между группами также не было.

Тяжелые обострения БА в группах

Обострения БА	Группа Б/Ф в режиме SMART, n (%)	Группа С/ФП, n (%)	Снижение риска/частоты обострений в группе Б/Ф, %	Достоверность различий между группами (p)
Все тяжелые обострения БА				
общее число обострений	137	173	–	–
число пациентов с обострением	108 (9,4)	130 (11,3)	18	0,12
частота обострений на 100 человек в год	25	31	21	0,039
Госпитализации				
общее число госпитализаций	51	73	–	–
число пациентов с госпитализациями	39 (3,4)	59 (5,1)	36	0,031
частота госпитализаций на 100 человек в год	9	13	31	0,046
Тяжелые обострения БА у пациентов с ухудшением контроля БА*				
общее число пациентов с ухудшением контроля БА	305 (26,5)	333 (28,9)	–	–
число пациентов с обострением в течение 1 мес после ухудшения контроля	46 (15,1)	80 (24,0)	–	–
частота обострений на 100 человек в год	54	92	41	0,0012

* Хотя бы 1 день с использованием >4 доз бронхолитика по потребности.

Пациенты в обеих группах не применяли бронхорасширяющий ингалятор по потребности в 59% дней лечебного периода. При этом в среднем частота использования ингалятора по потребности в группе Б/Ф SMART составляла 0,95 раза в сутки, а в группе С/ФП – 1,01 раза в сутки.

Суммарная среднесуточная доза ИГКС за время исследования была значительно меньше у пациентов, получавших Б/Ф в режиме SMART. Если при лечении С/ФП фиксированная доза ФП (1000 мкг) была эквивалентна 2000 мкг беклометазона дипропионата (БДП), то при терапии Б/Ф в режиме SMART средняя доза будесонида составила 792 мкг (1238 мкг БДП). Это означает высокодостоверное снижение дозы ИГКС на 38% ($p < 0,0001$).

Пероральные ГКС для лечения обострений БА использовались в группе SMART существенно реже – на протяжении 764 дней у 88 пациентов (7,6%) (в группе С/ФП – в течение 990 дней у 108 больных (9,4%)).

Нежелательные явления отмечались с одинаковой частотой в обеих группах (39% – Б/Ф, 40% – С/ФП); досрочно выбыл из исследования 31 пациент (11 и 20 соответственно). Выбытие из исследования было связано с применяемой терапией у 8 человек из группы С/ФП (наблюдались дисфония, орофарингеальный кандидоз/микоз, тремор,

тахикардия и нарушения ритма сердца) и только у 1 пациента – при лечении Б/Ф (головная боль).

Заключение

По сравнению с терапией, при которой используется наибольшая рекомендуемая доза салметерола/флутиказона в сочетании с β_2 -агонистом КД, будесонид/формотерол (Симбикорт) в режиме SMART (и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов) снижает частоту тяжелых обострений БА и госпитализаций. Кроме того, будесонид/формотерол в режиме SMART обеспечивает дополнительный протективный эффект у пациентов с возникающими эпизодами ухудшения состояния. Хотя остальные показатели контроля БА не различались между группами, будесонид/формотерол в режиме SMART позволил использовать суммарно меньшие дозы ингаляционных и пероральных ГКС. Полученные данные подтверждают высокую эффективность Симбикорта в режиме SMART при лечении среднетяжелой и тяжелой БА. ●

Подготовил к.м.н. Н.А. Вознесенский по материалам: Bousquet J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone // *Respir. Med.* 2007. V. 101. P. 2437



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.