

Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования

ММА им. И.М.Сеченова

A.N.Tsoy, V.V.Arkhypov, E.V.Gavrishina, M.G.Averyanov

Efficacy of Symbicort in real clinical practice: results of Russian National trial

Summary

Clinical trial settings substantially differ from real clinical practice. Our aim was to assess efficacy of formoterol/budesonide (Symbicort) in real clinical conditions. The study was prospective and observational and involved patients with asthma over 18 yrs notwithstanding asthma severity and clinical type who were firstly administered Symbicort from May to August, 2005, and general practitioners, pneumologists, allergists of 120 centers of Russian Federation. The researches have not influenced the selection of patients and dosage of the medication. The efficacy of the treatment was assessed with questionnaires answered both by doctors and patients before and 12 to 16 wks after starting the therapy with Symbicort. Data from 1045 asthma patients were gained (the mean age, 50.3 yrs, 32 % of males). The average duration of the patient's participation at the study was 12.96 wks. The results showed that 13.2 % of the patients received in average 185.3 (172–198.6) mcg of Symbicort daily, the rest 86.8 % of the patients were given 507.9 (493.8–522.1) mcg daily which were significantly lower compared with previously taken doses of inhaled steroids. Symbicort decreased the need in short-acting beta-agonists 3.4-fold. The number of symptom-free days arise in severe asthma 4.8-fold, in mild and moderate asthma 2.5- and 3.5-fold correspondingly. The rate of asthma exacerbations reduced 14.8-fold, the number of hospitalizations decreased from 219 to 11 cases for 2 months, the number of attendance of a doctor reduced 2.6-fold, the number of ambulance calls diminished from 468 to 24 for 2 months. As a result, 91.1 % of the doctors and 91 % of the patients assessed the treatment with Symbicort as effective, 95.6 % were going to continue its use. Therefore, Symbicort allows better control of asthma with lower doses of ICS; it is apparently the most useful and effective medication for outpatients.

Резюме

Условия проведения клинических исследований существенно отличаются от реальной клинической практики. Мы поставили перед собой цель исследовать эффективность формотерола / будесонида (Симбикорт) именно в условиях реальной практики. Исследование было проспективным наблюдательным. Исследователи лишь оценивали результаты назначения Симбикорта больным бронхиальной астмой (БА), никак не влияя на отбор пациентов и выбор дозы препарата. В исследовании участвовали участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи и любые больные БА старше 18 лет независимо от формы и тяжести астмы, которым с мая по август 2005 г. был впервые назначен Симбикорт. Эффективность терапии оценивалась по анкетам, которые заполняли как врачи, так и сами пациенты, до и через 12–16 нед. после начала лечения Симбикортом.

Исследование проводилось в 120 центрах Российской Федерации. Проанализированы данные 1 045 больных (средний возраст 50,3 года, 32 % мужчины). Продолжительность участия больного в исследовании составила в среднем 12,96 нед. Как показала оценка анкет, 13,2 % больных Симбикорт был назначен в среднесуточной дозе 185,3 (172,0–198,6) мкг будесонида, остальным 86,8 % — 507,9 (493,8–522,1) мкг / сут. Дозы Симбикорта были существенно ниже, чем дозы иГКС, которые больные получали до начала исследования.

Применение Симбикорта снизило потребность в ингаляциях β -агонистов короткого действия в среднем в 3,4 раза. Число дней без симптомов астмы увеличилось при тяжелом течении БА в 4,8 раза, при легком и умеренном в 2,5 и 3,5 раза, соответственно. Число обострений БА сократилось в среднем в 14,8 раза, число госпитализаций с 219 до 11 случаев за 2 мес, число вызовов скорой медицинской помощи с 468 до 24 случаев за 2 мес., число посещений поликлиники снизилось в 2,6 раза. В целом 91,1 % врачей и 91 % больных оценили терапию Симбикортом как эффективную, а 95,6 % заявили о своем желании продолжить его использование. Таким образом, Симбикорт позволяет лучше контролировать течение БА при меньших дозах иГКС, что делает его наиболее удобным и эффективным препаратом для амбулаторной практики.

Результаты целого ряда рандомизированных клинических исследований противоастматических препаратов могут вызывать определенное недоумение практических врачей. Например, в исследовании *GOAL* [1] при использовании сальметерола / флутиказона (Серетид) в течении 1 года у 25–50 % больных удалось добиться полного отсутствия симптомов бронхиальной астмы (БА). В другом исследовании — *STEP* [2] при использовании формотерола / будесонида (Симбикорт) доля дней, в течение которых больные не использовали короткодействующие β_2 -адреностимуляторы, достигала 60 % от общей продолжительности исследования. В исследовании *CONCEPT* [3] при терапии сальметеролом / флутиказоном и формотеро-

лом / будесонидом доля бессимптомных дней составила 68,5 % и 51,8 % от общей продолжительности исследования, соответственно. Даже использование для терапии БА только одного будесонида обеспечивает больным в условиях клинических исследований до 47 % дней без использования средств скорой помощи [2]. Между тем в реальной жизни эффективность рутинной противоастматической терапии оказывается значительно ниже. Это подтверждают данные крупных эпидемиологических исследований, проведенных в США (опрошено 115 902 семей [4]) и Западной Европе (опрошено 5 312 больных БА [5]), которые показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля за симптомами БА у

больных в целом не высок: у 30 % опрошенных по крайней мере 1 раз в нед. отмечались ночные симптомы БА, 29 % больных в течение года пропускали работу / учебу из-за БА, а 46 % опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность. По оценкам *K.F.Rabe et al.*, в 2000 г. адекватный контроль по критерию *GINA* в клинической практике был достигнут лишь у 5 % больных [5].

Условия проведения клинических исследований существенно отличаются от реальной клинической практики.

Исследователи, проводящие клинические исследования вынуждены строго придерживаться предписаний протокола. В клинических исследованиях ошибки в определении тяжести состояния пациента и неадекватные состоянию больного назначения случаются существенно реже, чем в реальной практике. Кроме того, пациенты, несоответствующие критериям включения в исследование, впоследствии исключаются из исследования и анализа. В реальной практике лечение часто назначается без учета тяжести состояния пациента или опираясь на ошибочно установленный диагноз [6–8].

В условиях клинических исследований комплайнс исследуемого препарата составляет не менее 80 %, существуют процедуры исключения из исследования больных, не выполняющих врачебные назначения. В реальной клинической практике вследствие страха перед приемом глюкокортикостероидов (ГКС), неудобств, связанных с использованием ингалятора, из-за побочных эффектов и по другим причинам рекомендации врачей выполняют не более 50 % больных [9–11]. В одном из исследований оказалось, что ингаляционные ГКС (иГКС) постоянно принимают лишь 18 % при отсутствии симптомов, среди больных с симптомами БА доля таких больных существенно выше — 65 %, а при ухудшении состояния рекомендации врачей выполняли до 74 % опрошенных. Общая продолжительность приема иГКС у больных с персистирующей БА на севере Италии не превышает 150 дней в году [12].

Исходя из сказанного, мы поставили перед собой цель провести исследование эффективности формотерола / будесонида (Симбикорта) именно в условиях реальной практики. По своему дизайну исследование было проспективным наблюдением. Исследователи оценивали лишь результаты применения Симбикорта у больных БА, никак не влияя на выбор пациентов, включаемых в исследование и на выбор дозы препарата для лечения.

Методы исследования

В исследовании было предложено принять участие врачам (участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи), которые постоянно оказывают амбулаторную помощь больным БА. Врачи участвовали в исследовании добровольно. Все формы регистрации результатов, заполняемые врачами и пациентами,

были полностью анонимными. Участникам исследования было предложено заполнить анкеты на тех больных БА, которым с мая по август 2005 г. был впервые назначен Симбикорт. Анкеты включали в себя оценку тяжести течения БА, выраженности отдельных симптомов заболевания, оценку частоты обращения за амбулаторной и стационарной медицинской помощью и характер ранее проводимой терапии. Аналогичные по тематике анонимные анкеты предложили (независимо от врачей) заполнить больным, впервые получавшим Симбикорт, что позволило получить в ходе исследования клинически значимые данные.

В исследовании мог участвовать любой больной старше 18 лет, независимо от формы и тяжести БА. Единственными критериями включения в исследование являлось желание врача применить для терапии данного больного Симбикорт и согласие больного пройти анкетирование. Для того чтобы не оказывать влияние на включение больных в исследование, мы не предоставляли врачам бесплатно исследуемый препарат и не выдавали материалы рекламного или обучающего содержания.

В ходе исследования не было ограничений на применение иных (кроме Симбикорта) противоастматических препаратов, если врач считал это необходимым. Анкеты, заполняемые участниками исследования при его завершении, предусматривали оценку объема "неотложной терапии" и оценку приверженности к терапии исследуемым препаратом.

Оценка эффективности терапии проводилась однократно в сроки не менее 3 и не более 4 мес. после начала применения Симбикорта. Для этого нами было проведено повторное анкетирование больных и врачей. Врачи должны были предоставить заполненные анкеты до 1 декабря 2005 г.

Исследование проводилось в 20 регионах РФ. В исследование были включены больные из 27 населенных пунктов: Башкирия (г. Уфа); Чувашия (г. Чебоксары); Краснодарский край (г. Краснодар, г. Армавир, ст. Двинская); Красноярский край (г. Красноярск); Белгородская обл. (г. Белгород); Брянская обл. (г. Брянск); Воронежская обл. (г. Воронеж); Калужская обл. (г. Калуга, г. Обнинск); Кировская обл. (г. Киров); Курская обл. (г. Курск); Липецкая обл. (г. Липецк); Московская обл. (г. Солнечногорск), г. Наро-Фоминск, (г. Королев, г. Клин); Нижегородская обл. (г. Нижний Новгород, г. Саров); Новосибирская обл. (г. Новосибирск); Орловская обл. (г. Орел); Пермская обл. (г. Пермь); Ростовская обл. (г. Ростов-на-Дону); Свердловская обл. (г. Екатеринбург); Смоленская область (г. Смоленск); Тюменская обл. (г. Тюмень). Всего в исследовании приняли участие 120 центров. В среднем, каждый врач, принявший участие в исследовании, включил в исследование 8,7 больных (от 3 до 18 человек).

Первоначально в исследовании приняли участие 1 224 больных, заполнивших анкеты до начала терапии Симбикортом. В дальнейшем 24 больных по

различным причинам выбыли из исследования (сменили место жительства, не явились на визит, не принимали назначенный препарат), еще у 155 больных финальный визит был проведен с существенным опозданием (более 18 нед. от начала исследования). Все эти больные были исключены из исследования и анализа. В итоге, мы включили в анализ данные, полученные у 1 045 больных. Случаев досрочного завершения участия больного в исследовании из-за необходимости отмены исследуемого препарата или из-за нежелательных явлений не отмечалось.

Тяжесть течения БА определялась на основании мнения врача и, независимо, на основании данных анкеты, заполняемой пациентом и содержащей сведения о числе симптомов в дневные и ночные часы, а также о потребности в ингаляциях короткодействующих β_2 -адреностимуляторов (*SABA*). Полученные данные (в сравнении с характером проводимой терапии) были обработаны в соответствии с критериями оценки тяжести течения БА *GINA-2002*.

Отдельно на основании анкет определялись следующие параметры, характеризующие состояние больного: число обострений БА в течение 1 года (под обострением в данном случае понимался значимый для больного эпизод ухудшения состояния), частота обращений за медицинской помощью (визитов в поликлинику, вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализаций), число эпизодов пропуска работы / учебы из-за симптомов БА, средняя частота применения *SABA* и средняя частота симптомов БА в ночные и дневные часы. На основании этих данных проводилось вычисление количества дней в течение месяца, свободных от симптомов БА.

Оценка предшествующей терапии проводилась по данным, представленными врачами. Интенсивность потребления отдельных препаратов оценивалась с использованием АТС-*DDD* методологии [13] по числу установленных суточных доз каждого препарата (*Defined Daily Dose* — *DDD*) на 100 больных в сут. (*DDDs* / 100 больных).

Для сопоставления доз различных иГКС все они были пересчитаны на дозы беклометазона дипропионата (БДП) согласно таблице эквивалентных доз иГКС, приведенных в *GINA*.

Эффективность терапии Симбикортом оценивалась в сроки от 12 до 16 нед., начиная с 1-го приема. В среднем, продолжительность участия больного в исследовании составила 12,96 нед. (12,64–13,28 нед.).

Для оценки эффективности использовались такие показатели, как суточная потребность в ингаляциях *SABA*; частота отдельных симптомов БА и среднее число бессимптомных дней в течение 1 мес.; дополнительное число дней без симптомов БА после начала терапии; частота обращений за медицинской помощью — визиты в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации (в сравнении с исходными данными).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ *GraphPad Prism 4.00* (США) и *PAST 1.39* (Норвегия).

Результаты исследования

Демографическая и клиническая характеристика участников исследования. В исследовании приняли участие 1 045 больных БА (32 % — мужчины, 68 % — женщины). Средний возраст пациентов составил 50,3 года (37,76–62,80 лет), а средняя продолжительность заболевания — 11,4 года (10,83–11,88 лет). Как показал анализ анкет больных, в 60,72 % случаев врачи, участвующие в исследовании, неверно оценивали тяжесть течения БА. В подавляющем большинстве случаев (79,59 %) врачи, участвующие в исследовании, недооценивали тяжесть течения заболевания. Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица с персистирующим течением БА (95,52 %), причем 76 % больных имели тяжелое течение БА, 11 % — умеренное и 7 % — легкое течение БА. Большинство больных (98,57 %) имели различные симптомы БА в дневные часы на протяжении 1 нед., предшествовавшей началу лечения, и 79,98 % за этот период отмечали пробуждения ночью из-за симптомов БА. По крайней мере, 1 раз в день 78,07 % больных использовали средства скорой помощи для купирования симптомов БА. Большинство больных, включенных в исследование, за последний год хотя бы один раз пропускали работу или учебу из-за обострений БА (61,39 %) или были вынуждены вызывать СМП (62,06 %).

Терапия до начала исследования. В исследование были включены больные, получавшие различную базисную терапию по поводу БА. Так, 42,3 % получали только иГКС, еще 16,5 % пациентов принимали наряду с иГКС длительнодействующие β_2 -адреностимуляторы (*LABA*). Наряду с этим, 17,6 % вообще не получали иГКС (из их числа 48,1 % получали кромоны, а 34,3 % — пролонгированные теофиллины). Наконец, 18,6 % больных, включенных в исследование, принимали ГКС внутрь. Средняя доза ГКС (в пересчете на преднизолон) в этой группе больных составила 11,4 мг (3,31–13,56). Частота различных видов базисной терапии значительно варьировала в зависимости от тяжести течения больных. Часть больных вообще не получали иГКС: от 19 % среди больных, у которых тяжесть течения оценивалась как умеренная, до 4,7 % — больных с тяжелой БА. Следует отметить, что средние дозы иГКС, которые получали больные до начала исследования во всех группах (легкое, умеренное и тяжелое) соответствовали дозам, рекомендованным *GINA* для терапии БА легкого-умеренного течения (см. табл. 1). Адекватные тяжести состояния дозы иГКС до начала исследования получали только 24,24 % больных с тяжелым персистирующим течением БА, 60,00 % — больных с умеренным и 21,33 % — больных с легким течением. В целом, до начала исследования пациенты принимали 60 различных препаратов (37 активных субстанций).

Назначение Симбикорта. Всем больным, включенным в исследование, был назначен Симбикорт,

но выбор дозы препарата был предоставлен на усмотрение врачей, участвующих в исследовании. Симбикорт 80 / 4,5 мкг в среднесуточной дозе 185,3 мкг (172,0–198,6) будесонида (232 мкг / сут. в пересчете на БДП) был назначен 13,2 % больных. Остальные 86,8 % больных использовали в ходе лечения Симбикорт 160 / 4,5 мкг в среднем по 507,9 (493,8–522,1) мкг будесонида в сут. (634,8 мкг / сут. в пересчете на БДП).

Симбикорт был назначен и 4,48 % больных с легким интермиттирующим течением БА. Дозы Симбикорта у больных с легким и умеренным течением БА статистически значимо не отличались ($p = 0,17$), что подтверждает ошибочность интерпретации тяжести состояния больных.

Следует отметить, что больным во всех группах, отличающихся по тяжести течения БА, Симбикорт был назначен в дозах, статистически значимо более низких, нежели дозы иГКС, которые больные получали до начала исследования (см. таблицу). При пересчете средних доз иГКС и будесонида, входящего в состав Симбикорта, на эквивалентные дозы БДП оказалось, что с переходом на терапию Симбикортом больные с легким течением БА стали получать иГКС в дозе на 40,93 % меньше исходной. Для больных с умеренным и тяжелым течением БА аналогичное снижение дозы иГКС с переходом на Симбикорт составило 37,39 % и 33,04 %, соответственно. Снижение дозы иГКС после начала терапии Симбикортом отмечалось также в подгруппе больных, ранее получавших терапию иГКС в сочетании с LABA (на 34,19 %) и у больных, ранее получавших сальмете-

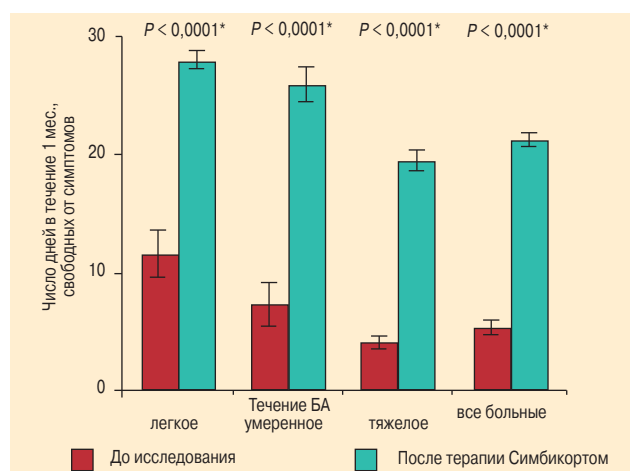


Рис. 1. Число дней (в течение 1 мес.), свободных от симптомов БА (все больные). * — Wilcoxon test

рол / флутиказон (на 31,52 %). Средние дозы иГКС (до исследования) и Симбикорта в пересчете на БДП представлены в таблице.

Эффективность терапии Симбикортом. Эффективность терапии Симбикортом оценивалась нами по целому ряду параметров. Нами была проведена оценка числа дней (в течение месяца), в течение которых больные не отмечали симптомы БА (рис. 1). Оказалось, что после терапии Симбикортом данный показатель возрос в среднем в 4 раза. Максимальное увеличение числа дней, свободных от симптомов БА, отмечалось у больных с тяжелым течением БА (в 4,8 раза по сравнению с исходными значениями). Число дополнительных бессимптомных дней после терапии Симбикортом в этой подгруппе составило 15,6 дней

Таблица

Уровень комплайенса и средние дозы Симбикорта, назначенные больным различных групп

Тяжесть течения БА	Средняя суточная доза Симбикорта		Комплаенс, %	Средняя суточная доза иГКС до назначения Симбикорта	Достоверность различий (в пересчете на БДП) между средними дозами иГКС до и в процессе исследования
	(по будесониду)	(в пересчете на БДП)			
Легкая интермиттирующая, $n = 46$	254,1* (207,0–283,2)	313,0 (266,4–359,7)	102,6 (92,64–112,5)	400,0	$p < 0,0001$
Легкая персистирующая, $n = 82$	403,9** (362,9–444,8)	504,8 (453,7–556,0)	103,3 (94,45–112,1)	738,0 (663,5–812,5)	
Умеренная, $n = 119$	379,3*,** (341,9–416,8)	486,3 (440,4–532,3)	102,0 (94,34–109,8)	776,7 (546,7–1007)	$p < 0,0022$
Тяжелая (все больные), $n = 718$	479,3** (473,1–506,3)	626,2 (606,0–646,5)	91,19 (89,19–93,19)	935,2 (891,6–978,8)	$p < 0,0001$
Тяжелая (без приема ГКС внутрь)	468,3** (449,4–487,1)	600,2 (577,2–623,1)	93,37 (91,30–95,44)	874,1 (827,6–920,6)	$p < 0,0001$
Тяжелая (у больных, принимающих ГКС внутрь)	557,9** (524,3–591,5)	708,5 (667,8–749,2)	84,22 (79,16–89,29)	1 157 (1 055–1 260)	$p < 0,0001$
Все больные (любая тяжесть БА), ранее получавшие комбинированное лечение (иГКС + LABA), $n = 115$	495,7 (443,2–548,3)	619,7 (554,0–685,3)	92,38 (88,07–96,68)	940,8 (849,1–1033)	$p < 0,0001$
Все больные (любая тяжесть БА), ранее получавшие сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид), $n = 42$	476,4 (395,9–557,0)	595,6 (494,9–696,2)	85,43 (77,17–93,70)	870,4 (628,1–1113)	$p < 0,023$

Примечание: * — $p < 0,0001$; # — $p = 0,34$; ** — $p = 0,0006$; *** — $p < 0,0001$.

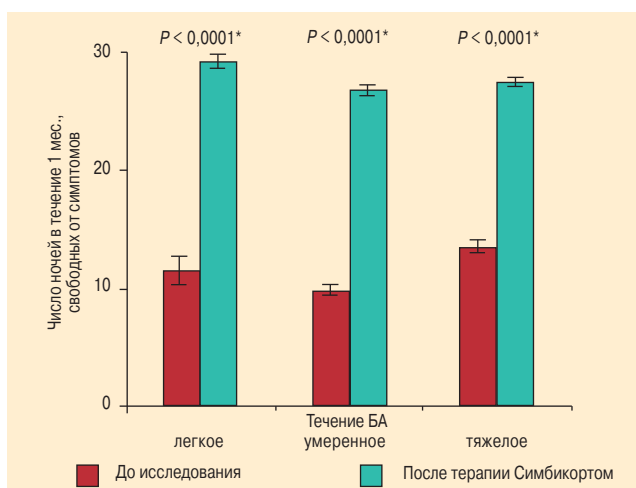


Рис. 2. Число ночей (в течение 1 мес.), свободных от симптомов БА (все больные). * — Wilcoxon test

за 1 мес. У больных с легким и умеренным течением БА число бессимптомных дней увеличилось в 2,5 и 3,5 раза, соответственно. Таким образом, после терапии Симбикортом больные с легким и умеренным течением БА отмечали симптомы заболевания не чаще 1 раза в нед.

У больных с умеренным и тяжелым течением БА в среднем в 2 раза увеличилось число ночей, в течение которых не отмечалось симптомов БА (рис. 2). Число дней, свободных от симптомов БА в ночное время, у этих подгрупп больных увеличилось на 9,5 и 16,9 дней, соответственно.

Применение Симбикорта позволило существенно снизить потребность в ингаляциях SABA — в среднем в 3,4 раза по сравнению с исходными данными (рис. 3). Для больных с различной тяжестью течения БА это означает от 13,9 до 15,7 дополнительных дней, в течение которых они не использовали препараты для купирования симптомов. Но даже при сохранении потребности в ингаляциях "средств неотложной помощи" среднесуточная потребность в подобных ингаляциях во всех исследуемых группах не превышала 1 ингаляцию в сутки (рис. 4).

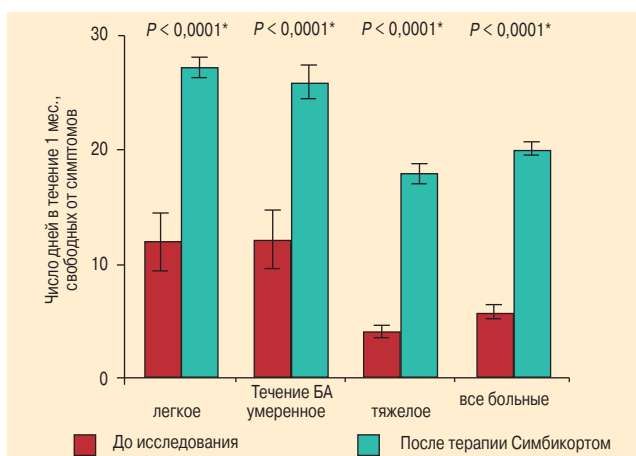


Рис. 3. Число дней, в течение которых у больных не возникало необходимости в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия (все больные). * — Wilcoxon test

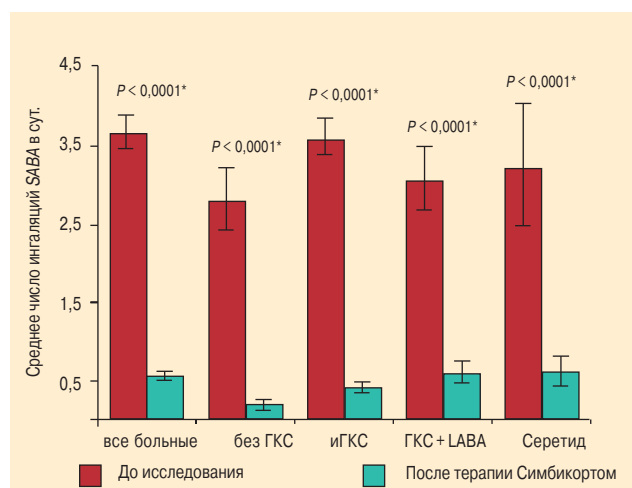


Рис. 4. Среднее число ингаляций β_2 -агонистов короткого действия в сут. (все больные). * — Wilcoxon test

Таким образом, терапия Симбикортом позволила статистически значимо сократить выраженность всех основных проявлений БА. После начала терапии Симбикортом статистически значимо сократилось число обострений БА (в среднем в 14,8 раза), так же значительно уменьшилась потребность в обращении за медицинской помощью (рис. 5). Если в течение двухмесячного периода до начала исследования у 219 больных имели место госпитализации в стационар по поводу обострений БА, то в ходе исследования нами было зарегистрировано только 11 случаев госпитализаций. Число вызовов СМП (в течение 2 мес.) сократилось с 468 до 24 случаев, а число посещений поликлиники снизилось в 2,6 раза. В последнем случае следует помнить, что больные БА вынуждены обращаться в поликлинику в плановом порядке для выдачи льготных рецептов.

Отдельно нами была проанализирована эффективность Симбикорта у больных, которым ранее уже была назначена комбинированная терапия — иГКС в сочетании с LABA (рис. 6 и 7). Оказалось, что и в этих подгруппах больных использование Симбикорта позволяет существенно улучшить состояние больных.

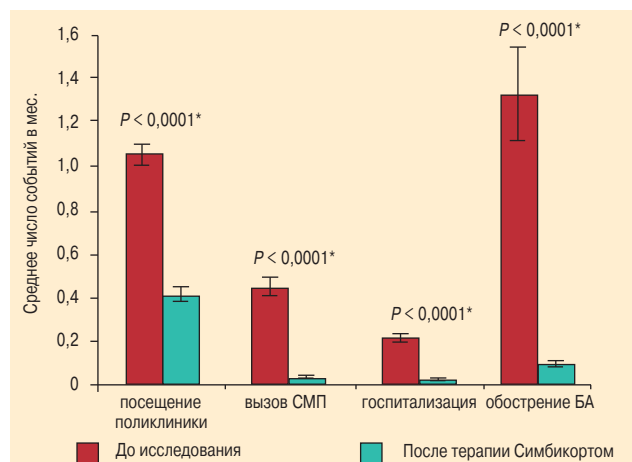


Рис. 5. Среднее число обострений и обращений за медицинской помощью до и после исследования. * — Wilcoxon test

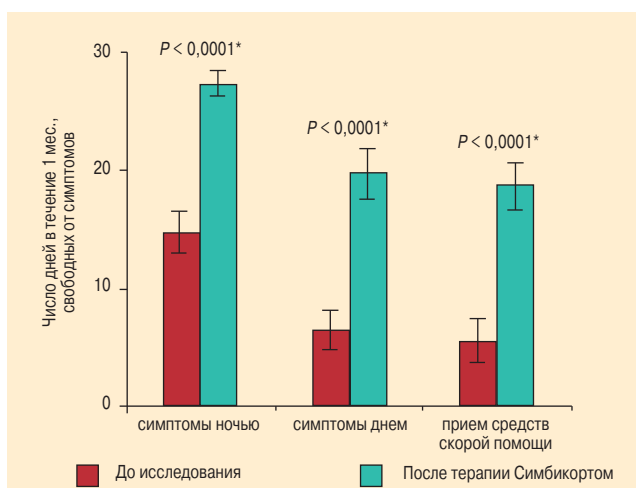


Рис. 6. Влияние терапии Симбикортом на основные проявления БА (подгруппа больных, до исследования получавших иГКС + LABA). * – Wilcoxon test

Например, среди больных, ранее получавших аналогичный комбинированный препарат Серетид после терапии Симбикортом, число ночей, свободных от симптомов БА, увеличилось в 2,5 раза. В 3,5 раза увеличилось число дней, в течение которых больные не испытывали симптомы БА, и в 4,8 увеличилось число дней, в течение которых больные не использовали средства для купирования симптомов БА.

В качестве интегрального показателя эффективности Симбикорта мы использовали долю больных, у которых на проводимом лечении удается достигнуть полного отсутствия симптомов. После терапии Симбикортом число таких больных в популяции исследования увеличилось почти в 16 раз и составило 34,89 % от числа больных, участвовавших в исследовании.

В целом, 91,1 % врачей и 91 % больных оценили терапию в ходе исследования как эффективную (рис. 8), а 95,6 % заявили о своем желании продолжить терапию Симбикортом.

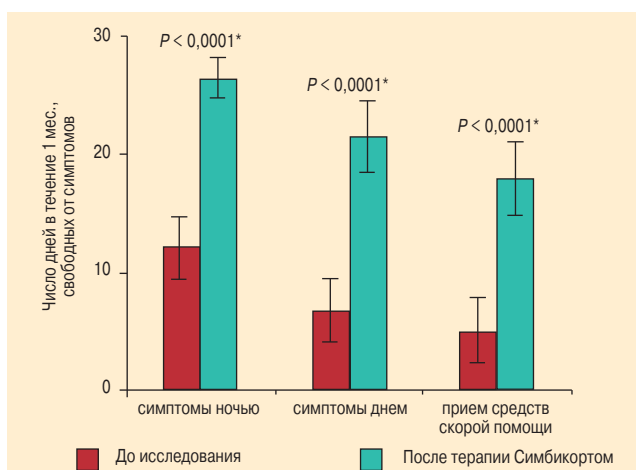


Рис. 7. Влияние терапии Симбикортом на основные проявления БА (подгруппа больных, до исследования получавших комбинированный препарат сальметерол / флутиказон). * – Wilcoxon test

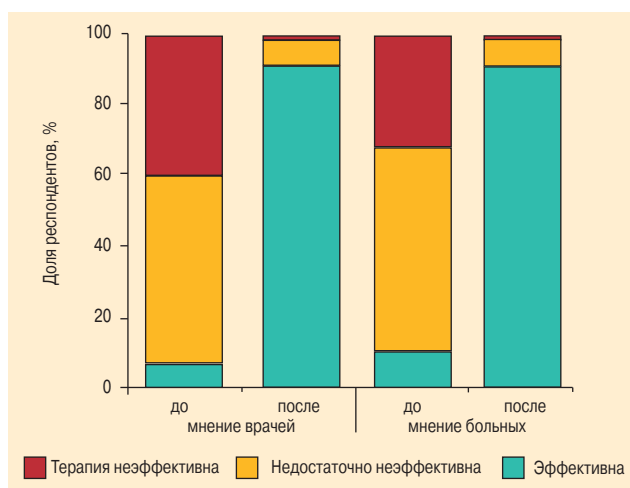


Рис. 8. Эффективность проводимой терапии, мнение врачей и больных до и после терапии Симбикортом

Обсуждение и выводы

Нами было проведено достаточно крупное и репрезентативное исследование клинической эффективности Симбикорта. Поскольку исследование носило наблюдательный характер, и было построено больше как эпидемиологическое, а врачи, принимавшие участие в исследовании, не были связаны протоколом, нам удалось выявить типичные для клинической практики особенности применения этого препарата.

В первую очередь следует отметить, что, несмотря на то, что большинство врачей испытывали трудности в оценке тяжести состояния больных БА и выбором адекватных доз иГКС для базисной терапии, в целом препарат назначался корректно. Исключение составили лишь 4,48 % больных с легкой интермиттирующей астмой, которым Симбикорт не показан. Вместе с тем ошибки при назначении Симбикорта оказались в целом менее значительными, чем ошибки при использовании традиционных иГКС. В частности, среди больных с легким, по мнению врачей, течением БА 1,3 % пациентов получали ГКС внутрь, еще более значительная доля больных в этой группе получала высокие дозы иГКС. С другой стороны, значительное число врачей, принявших участие в исследовании, испытывали трудности при определении доз иГКС применительно к тяжести течения заболевания. Адекватные тяжести состояния дозы иГКС до начала исследования получали только 24,24 % больных с тяжелым персистирующим течением БА, 60,00 % больных — с умеренным и 21,33 % больных — с легким. У больных с легкой БА средние дозы иГКС оказались выше, а у больных с тяжелой БА — ниже оптимальных. Мы не выявили статистически значимых различий между средними дозами иГКС при переходе от одной степени тяжести БА к другой. В целом, все назначения иГКС делались в дозах, соответствующих рекомендованным для легкого / умеренного течения БА. Применение Симбикорта позволило исправить данный недостаток: дозы препарата, назначенные при более тяжелом течении

БА, оказались в среднем выше, чем использовавшиеся при лечении более легких вариантов течения БА.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что терапия Симбикортом более соответствует ступенчатому подходу, нежели рутинные назначения врачей. Но при этом во всех исследуемых подгруппах Симбикорт назначался в существенно меньших эквивалентных дозах, чем рутинно назначаемые иГКС. Исследование не ставило своей целью оценку безопасности применения иГКС, поскольку это потребовало бы существенно более длительных сроков наблюдения больных и дополнительного оборудования, которым врачи — участники исследования, как правило, не располагали. Однако логично предположить, что обусловленное применением Симбикорта снижение средних эквивалентных доз на 33–41 % будет ассоциироваться с увеличением безопасности лечения.

Использование Симбикорта позволило существенно улучшить степень контроля над БА. В частности мы наблюдали существенное увеличение числа дней, в течение которых больные не отмечали симптомы БА (в среднем этот показатель возрос в 4 раза). В 2 раза увеличилось число ночей, в течение которых больные не отмечали симптомов БА, в 3,4 раза по сравнению с исходным сократилось применение бронхолитиков для купирования симптомов БА. Существенно уменьшилось число обострений и частота обращений за экстренной медицинской помощью. В среднем, благодаря использованию Симбикорта, больные получили дополнительно в месяц 16 дней, свободных от симптомов БА. Для ночных симптомов БА аналогичный показатель составил 14 ночей в мес. По изучаемым параметрам эффективности Симбикорт выглядит более предпочтительно, чем комбинированное назначение иГКС и LABA, в том числе в составе одного ингалятора (Серетид).

В качестве интегрального показателя эффективности Симбикорта мы использовали долю больных, у которых на проводимом лечении симптомы полностью отсутствовали. После терапии Симбикортом число таких больных в популяции исследования увеличилось почти в 16 раз и составило 34,89 % от числа больных, участвовавших в исследовании. Как и ожидалось, полученный результат оказался более скромным, чем аналогичный показатель, достигнутый в контролируемых клинических исследованиях, проводимых в соответствии с протоколом. Однако следует помнить, что данный результат получен в реальных клинических условиях врачами, не прошедшими специального обучения.

Реальная клиническая практика предъявляет особые требования к комбинированным препаратам для базисной терапии БА. В числе подобных требований — возможность применения у широкого круга больных, возможность использования в широком диапазоне доз, безопасность при назначении (в том числе при случайном нарушении показаний), высокая эффективность, возможность обеспечить высо-

кую степень контроля над БА при назначении больным с различной тяжестью БА и различной предшествующей терапией. Полученные нами данные позволяют констатировать, что Симбикорт отвечает всем этим требованиям. Все сказанное позволяет считать Симбикорт наиболее удобным и эффективным препаратом для амбулаторной практики в нашей стране.

Литература

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 170: 836–844.
2. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9); 1403–1418.
3. FitzGerald J.M., Boulet L.-P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. *Clin. Ther.* 2005; 27 (4): 393–406.
4. Asthma in America — www.asthmainamerica.com
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
6. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Individual use of antiasthmatic drugs in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (3): 557–563.
7. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (8): 1795–802.
8. Horn C.R., Essex E., Hill P., Cochrane G.M. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir. Med.* 1989; 83:15–18.
9. Rand C.S., Wise R.A., Nides M. et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1559–1564.
10. Spector S.L., Kinsman R., Mawhinney H. et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 65–70.
11. Cerveri I., Zoia M.C., Bugiani M. et al. Inadequate antiasthma drug use in the north of Italy. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2761–2765.
12. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Norway January 2002. (www.whocc.no/atcddd/).
13. NHLBI / WHO workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No. 02-3659. February 2002. 1-177.

Поступила 14.04.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 615.234.035