

С.Н.Авдеев, З.С.Эттеева, Н.А.Вознесенский, Н.Н.Мещерякова, А.Г.Чучалин

## Симбикорт у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой: возможность снижения дозы системных стероидов

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, Z.S.Etteeva, N.A.Voznesensky, N.N.Mesheriakova, A.G.Chuchalin

## Symbicort in steroid-dependent asthma: reduction of oral steroids requirements

### Summary

**Objective:** to study the ability of inhaled Symbicort to reduce daily oral steroids (OS) requirements in patients with severe steroid-dependent asthma. **Methods:** 16 patients with severe steroid-dependent asthma were included into the study (5 males, 11 females, mean age  $53 \pm 8$  years, mean dose of OS  $10.9 \pm 5.2$  mg / day, mean OS treatment duration  $9.3 \pm 4.1$  years, mean FEV<sub>1</sub>  $59.3 \pm 15.1\%$ ). All patients received Symbicort administered by means of a multidose powder inhaler 4.5 / 160 mkg 2 inhalations twice daily, every 2 weeks patients underwent controlled OS reduction on the basis of predetermined asthma stability criteria.

**Results:** OS was eliminated or reduced in 14 patients (87.5 %), the OS dose was reduced to  $3.3 \pm 6.8$  mg / day ( $p < 0.001$ ). At the end of 12 weeks of Symbicort therapy FEV<sub>1</sub> and FVC increased by 18.6 % and 8.9 %, respectively. Daytime and nighttime asthma symptom severity scores improved in average by 1 point ( $p < 0.001$ ). The number of inhalations of short-acting  $\beta_2$ -agonists reduced from  $3.4 \pm 1.7$  to  $1.5 \pm 1.3$  puffs / day ( $p < 0.001$ ). Statistically and clinically significant improvements were seen in all 4 domains of quality of life scores (AQLQ) ( $p < 0.001$ ). The level of NO<sub>ex</sub> reduced significantly from  $18.6 \pm 11.4$  ppb at baseline to  $7.9 \pm 2.8$  ppb after 12 weeks ( $p = 0.001$ ). The side effects of OS were reduced to the end of study.

**Conclusion:** in patients with severe steroid-dependent asthma therapy with Symbicort allows to eliminate or reduce OS therapy with improved lung function, improved daytime and nighttime asthma symptoms, improved asthma-specific quality of life, reduction of short-acting  $\beta_2$ -agonists use and reduction of side effects of OS.

### Резюме

**Цель исследования** — изучение возможности снижения дозы системных глюкокортикостероидов (сГКС) на фоне приема Симбикорта у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой (БА).

**Методы.** В исследование были включены 16 больных со стероидо-зависимой БА (5 мужчин и 11 женщин, средний возраст —  $53 \pm 8$  лет, средняя доза сГКС —  $10,9 \pm 5,2$  мг / сут., средний срок приема сГКС —  $9,3 \pm 4,1$  лет, ОФВ<sub>1</sub> —  $59,3 \pm 15,1$  %). В течение 12 нед. больные получали Симбикорт в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза / сут., каждые 2 нед. проводилось ступенчатое уменьшение дозы сГКС.

**Результаты.** На фоне Симбикорта уменьшение дозы или полная отмена сГКС было достигнуто у 14 (87,5 %) больных, доза сГКС снизилась до  $3,3 \pm 6,8$  мг / сут. ( $p < 0,001$ ). Средний прирост данных показателей ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ к концу 12 нед. терапии составил 18,6 и 8,9 % соответственно. Выраженность дневных и ночных симптомов уменьшилась в среднем на 1 балл ( $p < 0,001$ ). Число ингаляций  $\beta_2$ -агонистов уменьшилось от  $3,4 \pm 1,7$  до  $1,5 \pm 1,3$  раз / сут. ( $p < 0,001$ ). Отмечено значительное клинически значимое улучшение общего качества жизни у больных БА (опросник AQLQ): прирост во всех доменах около 2,0 баллов ( $p < 0,001$ ). Уровень NO<sub>ex</sub> значительно уменьшился: исходно —  $18,6 \pm 11,4$  ppb, через 12 нед. —  $7,9 \pm 2,8$  ppb ( $p = 0,001$ ). К концу исследования наблюдалось значительное уменьшение выраженности "стероидных" осложнений.

**Выводы.** У больных со стероидо-зависимой БА терапия Симбикортом приводит к полной отмене или значительному снижению дозы сГКС, что сопровождается улучшением показателей ФВД, дневных и ночных симптомов, качества жизни, снижением потребности в  $\beta_2$ -агонистах и уменьшению выраженности "стероидных" осложнений.

### Введение

В настоящее время доказано, что в патогенезе бронхиальной астмы (БА) основное место занимает процесс воспаления слизистых бронхов, и БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, используемыми в терапии БА. Основную роль при длительном лечении БА играют ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), которые по сравнению с системными глюкокортикостероидами (сГКС) имеют более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой высокой клинической эффективности обладают значительно меньшим числом побочных эффектов [2]. По мне-

нию ведущих экспертов, внедрение иГКС в клиническую практику стало революционным событием в терапии БА [2], и согласно национальным и международным согласительным документам иГКС являются препаратами первой линии при всех формах хронической персистирующей БА [1, 3–5].

Однако около 4–5 % всех больных БА плохо "отвечают" на терапию иГКС, и контроль БА у них достигается только при использовании сГКС [6]. Несмотря на то что сГКС являются высоко эффективными противовоспалительными препаратами, риск развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений очень высок, поэтому всегда надо стремиться к полной отмене или максимально возможному сни-

жению дозы сГКС [7]. Для уменьшения дозы сГКС было предложено использование "стероидо-сберегающих" препаратов, к числу которых относятся метотрексат, циклоспорин, соли золота, внутривенный иммуноглобулин, колхицин, дапсон [8]. Однако эффективность данных препаратов в плане снижения дозы сГКС не очень велика, а риск развития новых побочных эффектов, связанных с их приемом, довольно высок [9–14]. Недавно проведенные исследования показали, что современные иГКС (будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат) в высоких дозах позволяют значительно снизить дозы сГКС у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА [15–18]. Данные иГКС характеризуются низкой оральной биодоступностью и высокими топической активностью, липофильностью и афинностью к ГКС-рецепторам [2].

Крупные хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (БАДД) к иГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы иГКС, и такая комбинация является новым "золотым стандартом" терапии БА [19, 20]. Научное обоснование комбинации иГКС и БАДД вытекает из комплементарных эффектов препаратов: иГКС повышают экспрессию гена  $\beta_2$ -рецептора и уменьшают потенциал для развития его десенситизации, в то время как  $\beta_2$ -агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидо-зависимой активации [21]. Высокая эффективность при БА комбинированной терапии иГКС / БАДД послужили предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности снижения дозы сГКС на фоне приема комбинированного препарата Симбикорт Турбухалер у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены больные со стероидо-зависимой БА (диагноз БА подтвержден данными анамнеза, клинической картины и функциональными методами диагностики [1]).

Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст — 18–65 лет;
- длительность заболевания — более 2 лет;
- потребность в приеме  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (БАКД) — ежедневная;
- объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) < 80 % от должных величин (после приема БАКД);
- прирост ОФВ<sub>1</sub> на БАКД (сальбутамол 400 мкг через спейсер) > 12 %;

- прием сГКС в дозе более 2,5 мг / сут. (в пересчете на преднизолон) — более 6 мес.

Из исследования исключались следующие больные:

- госпитализированные в стационар менее чем за 30 дней до начала исследования;
- использовавшие инъекционные и назальные ГКС, БАДД, кромоны, метотрексат, циклоспорин, препараты золота;
- с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД) и правильно использовать порошковые ингаляторы (Турбухалер);
- принимающие участие в других исследованиях.

Во время исследования разрешалось использование:

- $\beta_2$ -агонистов короткого действия;
- антихолинергических препаратов;
- теофиллинов;
- коротких курсов антибиотикотерапии (при подозрении на бактериальную инфекцию).

### Дизайн исследования

Исследование имело проспективный, открытый, несравнительный дизайн, общую продолжительность 14 нед. и состояло из 2 периодов:

- 1) вводного (*run-in*) длительностью 2 нед.;
- 2) терапии — 12 нед.

Во время вводного периода, необходимого для первичной оценки больных и подтверждения их комплайенса к уже проводимой терапии, пациенты принимали привычные дозы сГКС и иГКС. Затем на протяжении последующих 12 нед. (периода терапии) больные получали ингаляционный Симбикорт Турбухалер в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сут. Во 2-м периоде исследования больные прекращали принимать иГКС, которые назначались до начала исследования.

Снижение дозы сГКС проводилось во 2-м периоде исследования каждые 2 нед. по следующей схеме:

- при дозе сГКС > 10 мг / сут. (в пересчете на преднизолон) — на 5 мг / сут.;
- при дозе сГКС ≤ 10 мг / сут. — на 2,5 мг / сут.

Ступенчатое уменьшение дозы сГКС проводилось каждые 2 нед. при соблюдении следующих условий:

- ПСВ — ± 20 % от исходного уровня;
- прием БАКД — не более 4 добавочных вдохов от исходного уровня;
- стабильные значения дневных и ночных симптомов заболевания по дневнику самоконтроля;
- отсутствие необходимости повышения дозы сГКС в предшествующие 7 дней.

Если одно из 4 условий не выполнялось, больные продолжали получать те же дозы сГКС.

Визиты больных осуществлялись каждые 4 нед. в течение периода терапии. Во время каждого визита проводились: клиническая оценка больных, контроль ведения больными учета дневных и ночных симптомов заболевания и мониторингирования ими пиковой скорости выдоха (ПСВ), учет потребности больных в ингаляциях БАКД, исследование ФВД, оценка уровня оксида азота выдыхаемого воздуха ( $\text{NO}_{\text{ex}}$ ) и цитологического состава индуцированной мокроты, оценка качества жизни и осложнений терапии.

## Измерения

Клиническое исследование на визитах больных включало оценку одышки по шкале Борга (от 0 — "нет одышки", до 10 баллов — "максимальная одышка") [22], частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

Пациенты ежедневно самостоятельно оценивали свои дневные и ночные симптомы, потребность в ингаляции БАКД и пиковую скорость выдоха (ПСВ) с помощью пик-флоуметра 2 р. / сут. Эти сведения вносились в дневники самоконтроля. Ежедневная оценка больными дневных и ночных симптомов БА проводилась по 4-балльной шкале: 0 — нет жалоб; 1 — легкие симптомы: заметные, но не нарушающие нормальной жизнедеятельности и не требующие ингаляции БАКД; 2 — умеренные симптомы: нарушающие нормальную жизнедеятельность и требующие ингаляции БАКД; 3 — тяжелые симптомы: значительно нарушающие нормальную жизнедеятельность.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* ("Erich Jaeger", Германия). При измерениях больной находился в положении сидя и использовал носовой зажим. При анализе спирометрии учитывались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $\text{ОФВ}_1$ ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальный средне-эспираторный поток ( $\text{МОС}_{25-75\%}$ ). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества стали и угля [23]. Также во время каждого визита оценивалось насыщение крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) с помощью пульс-оксиметра *OxyShuttle* ("Sensor Medics", США).

Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $\text{NO}_{\text{ex}}$ ) проводили хемилюминесцентным анализатором *Logan Research 2149* (Великобритания) согласно рекомендациям Американского торакального пульмонологического общества (ATS) [24]. Пациент находился в покое в положении сидя. Для измерения выдыхаемого оксида пациент после максимального вдоха производил 1 выдох с постоянной скоростью (10–15 л / мин), ориентируясь на показания устройства обратной связи. Ограничитель потока создавал небольшое (5–20 см вод. ст.) положительное давле-

ние, при этом мягкое небо закрывало вход в носоглотку. Воздух для анализа забирался через Т-образно подсоединенную трубку. Уровень выдыхаемого  $\text{NO}$  измерялся в фазе плато, следующей за начальным пиком и совпадающей по времени с максимумом углекислого газа при одновременном измерении.

Для оценки цитологического состава мокроты использовался метод индуцированной мокроты [25]. Перед началом процедуры пациенту проводилась ингаляция сальбутамолом в дозе 200 мкг с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером. Затем пациент с помощью ультразвукового небулайзера последовательно ингалировал гипертонические солевые растворы (3-, 4- и 5%-ные), каждый сеанс ингаляции длился 7 мин. При получении удовлетворительного образца мокроты процедуру прекращали. До и после каждого сеанса ингаляции проводилась оценка показателя  $\text{ОФВ}_1$ . При снижении  $\text{ОФВ}_1$  на 20 % и более или при появлении респираторных симптомов (удушья, свистящего дыхания) ингаляцию прекращали.

Оценка качества жизни (КЖ) больных в начале и в конце периода терапии проводилась с помощью русскоязычной версии астма-специфического опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*. Критериями оценки качества жизни являлись следующие показатели: активность, симптомы, эмоции, окружающая среда, также оценивалось общее качество жизни [26].

Оценка осложнений проводилась во время каждого визита больных. Особое внимание уделялось таким осложнениям, как лунообразное лицо, васкулопатия, мышечно-скелетные боли, кандидоз полости рта и др. Также оценивались изменения общего и биохимического анализов крови, ЭКГ.

## Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean*  $\pm$  *SD* или *median* (25–75 %) (при ненормальном распределении). Достоверность различий одноименных показателей определялась с помощью теста *ANOVA*. Для оценки различий показателей по сравнению с исходными данными были использованы парный *t*-критерий *Student* и непараметрический тест *Wilcoxon* (при ненормальном распределении). Достоверность качественных различий вычислялась с помощью *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов была проведена с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, "StatSoft Inc."*.

## Результаты

### Характеристика больных

В исследование были включены 16 больных со стероидо-зависимой БА. Основные исходные демографические и функциональные показатели пациентов

**Таблица 1**  
**Общая характеристика больных БА**

Показатели	Mean $\pm$ SD	Range
Возраст, лет	52,5 $\pm$ 7,7	38–64
Пол: м / ж	5 / 11	–
Рост, см	165,9 $\pm$ 5,5	158–177
Вес, кг	76,6 $\pm$ 12,8	49–96
BMI, кг / м <sup>2</sup>	28,6 $\pm$ 4,9	20–35
Длительность заболевания, лет	15,2 $\pm$ 6,7	2–31
Число обострений / год	3,8 $\pm$ 1,6	1–7
Курильщики, п (%)	5,0 (31 %)	–
Стаж курения, пачко-лет (у курильщиков)	5,0 $\pm$ 4,1	2–11
Системные ГКС, исходная доза, мг / сут.	10,9 $\pm$ 5,2	5–20
Системные ГКС, длительность приема, лет	9,3 $\pm$ 4,1	2–16
Сопутствующие заболевания	ГБ – 5 ИБС – 4 ЯБ – 5 СД – 3 ХХ – 2	– – – – –
<b>Терапия</b>		
Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты	16 (100 %)	–
Ингаляционные стероиды	15 (94 %)	–
Ингаляционный ипратропиум	5 (31 %)	–
Теofilлины	8 (50 %)	–

Примечание: BMI — индекс массы тела; ГКС — глюкокортикостероиды; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЯБ — язвенная болезнь желудка; СД — сахарный диабет; ХХ — хронический холецистит.

представлены в табл. 1 и 2. Все больные, включенные в исследование, отвечали критериям тяжелой БА (ступень IV по GINA, 2002 [1]). У большинства больных длительность заболевания БА составляла более

15 лет. Средняя доза сГКС на момент включения больных в исследование составляла  $10,9 \pm 5,2$  мг / сут. (в перерасчете на преднизолон), средний срок приема сГКС —  $9,3 \pm 4,1$  лет. Кроме того, 87,5 % больных БА до начала исследования использовали иГКС (будесонид, беклометазона дипропионат (БДП), флутиказона пропионат) в средних дозах  $791 \pm 463$  мг / сут. (в перерасчете на БДП).

Все больные завершили исследование, ни один больной не закончил его преждевременно по причине развития серьезных побочных эффектов и из-за развития тяжелого обострения БА.

### Клиническая эффективность

На фоне приема ингаляционного Симбикорта уменьшение дозы или полная отмена сГКС были достигнуты у 14 (87,5 %) больных. При этом полной отмены сГКС удалось добиться у 12 (75 %) пациентов, снижение дозы сГКС было достигнуто у 1 больного на 25 %, и еще у 1 — на 75 %. В целом, к концу исследования доза сГКС снизилась до  $3,3 \pm 6,8$  мг / сут. (медиана: 0; 25–75 %: 0–1,3 мг / сут.) ( $p < 0,001$ ). Динамика уменьшения дозы сГКС представлена на рис. 1.

Изменения параметров ФВД больных БА на фоне приема Симбикорта представлены в табл. 2. Отмечено улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и МОС<sub>25–75</sub> %. (все изменения статистически достоверны). Средний прирост данных показателей ФВД к концу 12-й нед. терапии составил 18,6; 8,9 и 58,4 % соответственно.

Значительную положительную динамику также претерпели показатели ПСВ в утреннее и вечернее

**Таблица 2**  
**Клинические и функциональные показатели больных БА**

Показатели	H <sub>0</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>12</sub>
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	22,1 $\pm$ 1,7	21,4 $\pm$ 1,5	21,5 $\pm$ 0,9	20,9 $\pm$ 1,3
<i>p</i> *		0,180	0,548	0,062
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	78,9 $\pm$ 3,7	78,9 $\pm$ 3,2	79,3 $\pm$ 2,4	77,5 $\pm$ 3,7
<i>p</i>		0,906	0,534	0,488
Диспноэ (Borg), баллы	5,3 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,5	3,6 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 1,0
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,77 $\pm$ 0,49	1,89 $\pm$ 0,43	2,10 $\pm$ 0,38	2,38 $\pm$ 0,51
<i>p</i>		0,209	0,013	0,002
ОФВ <sub>1</sub> , %	59,3 $\pm$ 15,1	66,6 $\pm$ 13,7	75,2 $\pm$ 14,5	82,8 $\pm$ 13,1
<i>p</i>		0,067	< 0,001	< 0,001
ФЖЕЛ, л	2,92 $\pm$ 2,74	2,95 $\pm$ 0,60	3,18 $\pm$ 0,55	3,33 $\pm$ 0,51
<i>p</i>		0,896	0,149	0,061
ФЖЕЛ, %	83,1 $\pm$ 21,3	86,5 $\pm$ 11,4	92,0 $\pm$ 10,2	98,9 $\pm$ 11,3
<i>p</i>		0,535	0,066	0,003
МОС <sub>25–75</sub> %, л / мин	0,89 $\pm$ 0,29	1,00 $\pm$ 0,42	1,41 $\pm$ 0,51	1,53 $\pm$ 0,54
<i>p</i>		0,223	< 0,001	< 0,001
МОС <sub>25–75</sub> %, %	26,6 $\pm$ 8,2	29,8 $\pm$ 12,5	42,8 $\pm$ 16,9	46,8 $\pm$ 15,7
<i>p</i>		0,258	0,001	< 0,001
SpO <sub>2</sub> , %	94,2 $\pm$ 1,5	95,3 $\pm$ 1,5	95,5 $\pm$ 1,1	96,1 $\pm$ 1,1
<i>p</i>		0,006	< 0,001	< 0,001

Примечание: \* — представлены различия по сравнению с исходными данными.



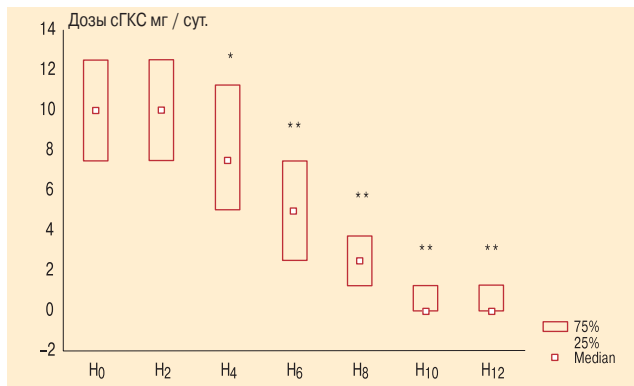


Рис. 1. Динамика дозы сГКС в ходе исследования (дозы в перерасчете на преднизолон). Данные представлены как *median* (25–75 %): H<sub>0</sub>, H<sub>2</sub>... — нед. терапии; \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$

время ( $p < 0,01$ ). Наилучшие показатели ПСВ достигались к 6-й нед. терапии и с этого времени практически не менялись (рис. 2).

По данным дневников самоконтроля у больных наблюдалось достоверное улучшение дневных и ночных симптомов (рис. 3). В среднем к концу 12-й недели исследования выраженность дневных и ночных симптомов уменьшилась на 1 балл ( $p < 0,001$ ). Отмечено также клинически значимое уменьшение одышки, оцененной по шкале Борга, — к концу исследования выраженность одышки снизилась приблизительно на 2,1 балла ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Число ингаляций БАКД также значительно уменьшилось в период исследования. Среднее число ингаляций БАКД составляло (раз /сут.): перед началом исследования —  $3,4 \pm 1,7$ , через 4 нед. —  $2,3 \pm$

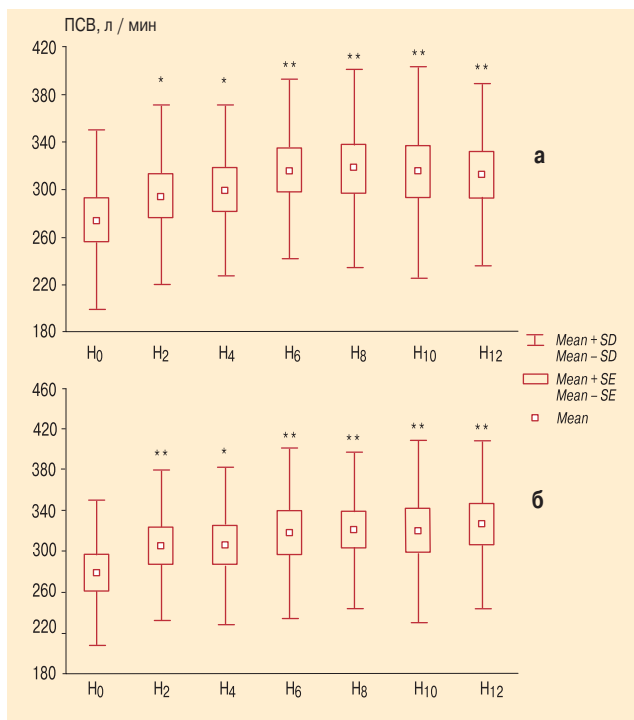


Рис. 2. Динамика утренней (а) и вечернего (б) ПСВ в ходе исследования: H<sub>0</sub>, H<sub>2</sub>... — нед. терапии; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

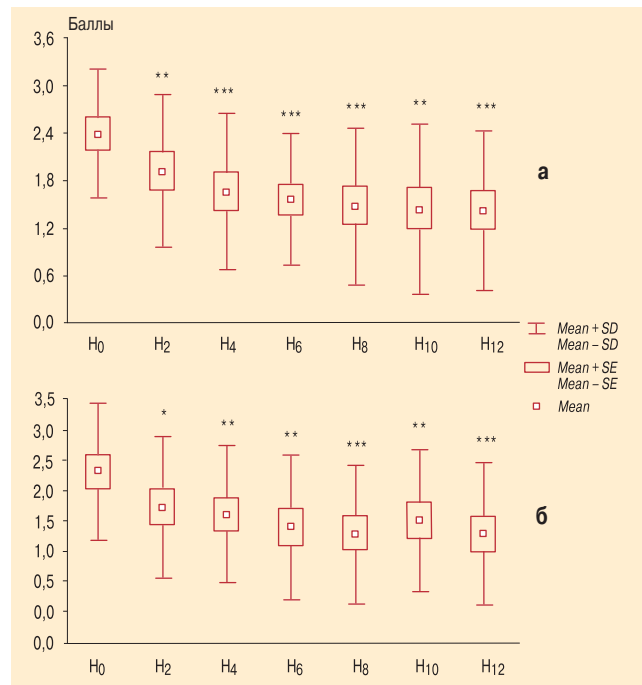


Рис. 3. Динамика дневных (а) и ночных (б) симптомов БА в ходе исследования:

H<sub>0</sub>, H<sub>2</sub>... — нед. терапии; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

1,3 ( $p = 0,004$ ), через 8 нед. —  $1,8 \pm 1,2$  ( $p = 0,002$ ), через 12 нед. —  $1,5 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ).

Со стороны показателей ЧСС и ЧДД клинически и статистически значимых изменений отмечено не было, наблюдалось небольшое, но достоверное повышение SpO<sub>2</sub> (табл. 2). Влияние терапии на качество жизни больных

К концу периода исследования было отмечено значительное, клинически значимое (т. е. изменение более чем на 0,5 балла) улучшение общего КЖ у больных БА, оцененного с помощью опросника AQLQ: прирост данного показателя составил около 2,0 баллов ( $p < 0,001$ ) (рис. 4). Кроме того, наблюдались достоверные и клинически значимые улучшения всех 4 доменов КЖ, таких как активность, симп-

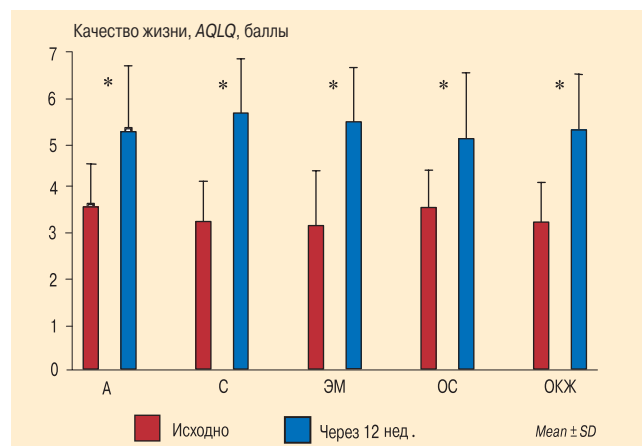


Рис. 4. Изменения со стороны качества жизни во время терапии Симбиортом:

ОКЖ — общее качество жизни; А — активность; С — симптомы; Э — эмоции; ОС — окружающая среда; \* —  $p < 0,001$

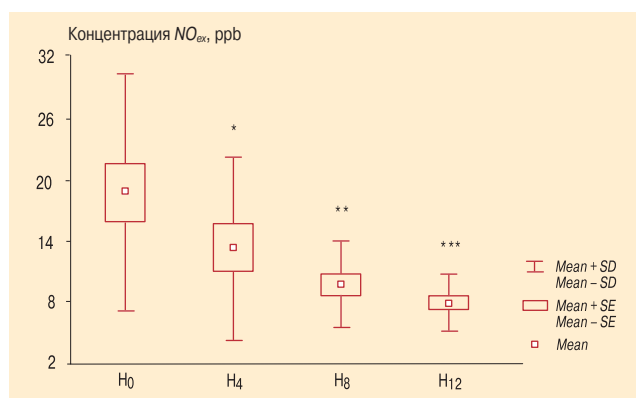


Рис. 5. Динамика концентрации NO<sub>ex</sub> в ходе исследования: H<sub>0</sub>, H<sub>4</sub>... — нед. терапии; \* —  $p = 0,026$ ; \*\* —  $p = 0,003$ ; \*\*\* —  $p = 0,001$

томы, эмоции, окружающая среда: прирост на 1,7; 2,4; 2,3 и 1,5 балла соответственно (для всех изменений:  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

### Изменения маркеров воспаления

Во время терапии Симбикортом отмечена положительная динамика со стороны маркеров воспаления дыхательных путей. Показатель NO<sub>ex</sub> к 12 нед. терапии уменьшился приблизительно в 2 раза ( $p = 0,001$ ) (рис. 5). Кроме того, к концу исследования наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение эозинофилов индуцированной мокроты — от  $1,6 \pm 1,4$  до  $0,4 \pm 0,8$  % ( $p = 0,002$ ), и эозинофилов крови — от  $1,4 \pm 1,3$  до  $0,4 \pm 0,5$  % ( $p = 0,005$ ).

### Безопасность

В ходе исследования обострение БА наблюдалось лишь у одного больного, на 3-й нед. приема Симбикорта. Данное обострение было предположитель-

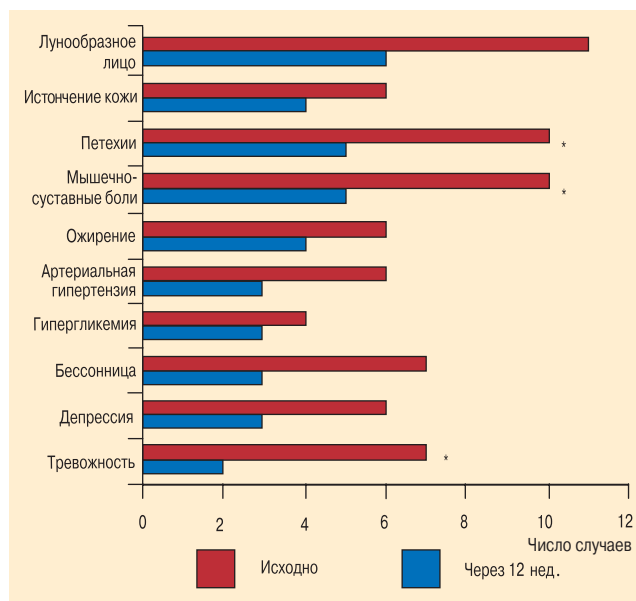


Рис. 6. Побочные эффекты терапии сГКС до и после терапии Симбикортом: \* —  $p < 0,05$

но связано с вирусной инфекцией и потребовало повышения дозы сГКС в течение 6 дней. В дальнейшем больной продолжил участие в исследовании. Ни один из участников исследования по какой-либо причине не был госпитализирован в стационар.

В начале исследования побочные эффекты, связанные с приемом сГКС, были отмечены у 15 больных (93,8 %). Наиболее частыми "стероидными" осложнениями были: лунообразное лицо (68,8 %), петехии (62,5 %), мышечно-суставные боли (62,5 %), бессонница (43,8 %), тревожность (43,8 %). К концу 12-й нед. периода исследования наблюдалось значительное уменьшение выраженности данных осложнений (рис. 6). Число таких побочных эффектов, как петехии и мышечно-суставные боли, сократилось приблизительно в 2 раза.

Среди побочных эффектов, возможно связанных с приемом Симбикорта, необходимо отметить проходящую дисфонию (у 1 больного) и кандидоз полости рта (у 2 больных). Других серьезных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было.

На фоне приема Симбикорта и снижения дозы сГКС не было отмечено значимых изменений показателей общего и биохимического анализов крови и параметров ЭКГ.

### Обсуждение

Наше исследование показало, что Симбикорт Турбухалер в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сут. является эффективным "стероидо-сберегающим" препаратом для терапии больных со стероидо-зависимой БА. Данная терапия позволила добиться полной отмены или снижения дозы сГКС у 87,5 % больных со стероидо-зависимой БА. Кроме того, вместе со значительным уменьшением дозы сГКС у больных БА наблюдались улучшение функциональных показателей, дневных и ночных симптомов, качества жизни и снижение потребности в ингаляциях БАКД. Терапия Симбикортом привела к уменьшению уровня маркеров воспаления дыхательных путей и выраженности "стероидных" осложнений.

Полученные нами результаты о возможности полной отмены сГКС в 75 % на фоне приема Симбикорта схожи с данными исследований по эффективности применения иГКС у больных со стероидо-зависимой БА [16–18]. В исследовании *Nelson et al.* терапия ингаляционным будесонидом в дозах 800 и 1 600 мкг / сут. в течение 20 нед. привела к полной отмене сГКС у 68 и 64 % больных БА соответственно [16]. *О.Суточкина* также показала возможность прекращения приема сГКС у 50 % больных БА на фоне терапии ингаляционным будесонидом в дозе 800 мкг / сут. в течение 12 нед. [27]. При использовании флутиказона пропионата в виде порошкового ингалятора в дозах 1 000 и 2 000 мкг / сут. в течение 16 нед. полное прекращение приема сГКС может быть достигнуто у 75 и 89 % больных соответственно [17]. В исследовании *Fish et al.*, посвященном изучению



# Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



- Один ингалятор вместо двух
- Контроль над астмой достигается на меньших дозах стероидов
- Турбухалер
- Быстрое облегчение симптомов
- Гарантированный прием базисной терапии и ГКС
- Гибкое дозирование
- Возможность однократного приема



**СИМБИКОРТ®**  
будесонид/формотерол  
**ТУРБУХАЛЕР®**

## ОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

**Симбиорт® Турбухалер®**  
Порошок для ингаляций  
180/4,5 мг / доза, 80/4,5 мг / доза

**СОСТАВ:** Каждая дозированная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 180 мкг/дозу и формотерол фумарат дигидрат 4,5 мкг/дозу. Дополнительные ингредиенты: моноспират лактозы.

Симбиорт Турбухалер 180/4,5 мкг/дозу ингаляции доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующая монотерапия в Турбухалере, т.е. будесонид 200 мкг/дозу ингаляции (оптимальная доза) и формотерол 6 мкг/дозу ингаляции (оптимальная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 мкг/дозу ингаляции (дополненная доза).

**ПОКАЗАНИЯ:** Бронхиальная астма. Симбиорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и  $\beta_2$ -агонист длительного действия), в частности: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" в таких случаях, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

**ДОЗЫ.** Симбиорт Турбухалер у пациентов с легкой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) < 50% от расчетного нормального уровня) и с повторными обострениями в течение, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

**Взрослые и подростки (12 лет и старше):** Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза и 180/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

**Дети старше 6 лет:** Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день.  
**ХОБЛ, Взрослые:** 2 ингаляции Симбиорта Турбухалера 180/4,5 мг / доза два раза в день.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Так как Симбиорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые стимулирует в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологические осложнения для  $\beta_2$ -агонистов: нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, корп. 2-5. Тел.: (095) 799 56 99



эффективности нового иГКС — мометазона фууроата, полная отмена сГКС достигнута у 40 и 37 % больных со стероидо-зависимой БА, принимавших мометазона фууроат в дозах 800 и 1 600 мкг / сут. на протяжении 12 нед. [18]. Необходимо отметить, что во всех приведенных выше работах проводилось ступенчатое уменьшение дозы сГКС по определенной схеме, обычно с интервалами 2 нед. Нельзя исключить, что у ряда больных при использовании регулярного мониторинга и четкого плана терапии прекращение сГКС может быть достигнуто даже без использования схем "стероидо-сберегающих" препаратов, о чем говорят данные, полученные в плацебо-контролируемых исследованиях: в исследовании *Noonan et al.* в группе плацебо отмена сГКС была достигнута у 3 % больных БА [15]; в работе *Nelson et al.* — у 9 % больных БА [17]; и в другом исследовании *Nelson et al.* — у 27 % больных БА [16]. Тем не менее доля больных, прекративших прием сГКС на фоне плацебо, всегда была намного меньше доли больных в группах, получавших режимы "стероидо-сберегающих" препаратов.

Очень важно подчеркнуть, что снижение дозы сГКС больных, включенных в наше исследование, не сопровождалось ухудшением контроля БА. Практически все параметры, используемые в современных схемах контроля БА [1, 28], претерпели положительные изменения. К концу исследования был отмечен средний прирост: ОФВ<sub>1</sub> — на 18,6 %, ФЖЕЛ — на 8,9 %, МОС<sub>25–75%</sub> — на 58,4 %, ПСВ — на 13,8 % (утреннего) и на 17,2 % (вечернего). Возможно, что отчасти такая положительная динамика показателей ФВД может быть связана не только с противовоспалительным эффектом Симбикорта, но с его бронхолитическим действием (благодаря БАДД формотеролу). Но подобное улучшение функциональных показателей было отмечено и в других работах, например, в исследовании *Nelson et al.*, на фоне приема будесонида 1 600 мкг / сут. наблюдалось повышение утреннего ПСВ на 16 % и ОФВ<sub>1</sub> — на 25 % [16], что подтверждает роль противовоспалительного эффекта иГКС в приросте показателей ФВД. Об улучшении контроля БА у наших больных также свидетельствуют положительные изменения со стороны дневных и ночных симптомов, а также снижение потребности в использовании БАКД более чем в 2 раза.

Важным методом изучения эффективности терапии у больных является такой инструмент, как оценка качества жизни, т. к. данный показатель отражает степень адаптации больного к болезни и возможность выполнения им своих привычных функций [29]. В нашем исследовании в качестве метода оценки КЖ мы выбрали специфический опросник *AQLQ*, который был специально разработан и адаптирован для больных БА [26, 30]. Как и ожидалось, перед началом исследования больные со стероидо-зависимой БА имели выраженные нарушения КЖ, которые сравнимы с данными, полученными у пациентов с тяжелой стероидо-зависимой БА в исследовании ИКАР [31]. На фоне терапии Симбикортом к концу

исследования наблюдалось значительное улучшение общего КЖ, а также всех доменов КЖ (активность, симптомы, эмоции, окружающая среда). При этом все изменения были не только статистически достоверны, но и клинически значимы — в среднем прирост показателей составил около 2,0 баллов (изменения КЖ по шкале *AQLQ* считаются клинически значимыми при изменениях более 0,5 балла).

Значительный интерес представляют данные о динамике уровней маркеров воспаления дыхательных путей во время снижения дозы сГКС на фоне схем "стероидо-сберегающих" препаратов. К сожалению, за редким исключением, в большинстве известных исследований эти маркеры вообще не оценивались. Только в работе *О.Сутчиной* представлены данные о том, что на фоне терапии будесонидом 800 мкг / сут. и уменьшения дозы сГКС наблюдалось снижение доли эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже на 37,5 % [27]. В качестве маркеров воспаления дыхательных путей мы выбрали уровень NO<sub>ex</sub> и число эозинофилов в индуцированной мокроте, оценка данных маркеров используется в новых алгоритмах терапии больных БА [32, 33]. Интересно отметить, что, несмотря на прием значительных доз сГКС перед началом исследования, у наших больных было отмечено повышение уровней и NO<sub>ex</sub>, и эозинофилов в индуцированной мокроте. Однако при терапии Симбикортом, несмотря на одновременное снижение доз сГКС, уровень данных маркеров значительно уменьшился (NO<sub>ex</sub> снизился в среднем в 2 раза). Полученные результаты подтверждают справедливость положения о том, что в ряде случаев при БА иГКС (в т. ч. и комбинация иГКС / БАДД) позволяют добиться результатов, которые не могут быть достигнуты при терапии сГКС [2].

Терапия Симбикортом хорошо переносилась больными БА. Серьезных побочных эффектов отмечено не было, в ходе исследования наблюдалось лишь одно обострение БА, предположительно связанное с вирусной инфекцией. Более того, т. к. терапия Симбикортом позволила добиться полной отмены или уменьшения дозы сГКС у большинства больных БА, то закономерным результатом нашего исследования явилось значительное уменьшение выраженности осложнений, связанных с приемом сГКС. Близкие результаты были получены в исследовании *Higgenbottam et al.*: терапия будесонидом в дозе 2 мг / сут. через небулайзер в течение 12 нед. позволила существенно снизить число "стероидных" осложнений, а у 21 % больных БА отмечено полное их исчезновение [34].

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА использование комбинированного препарата Симбикорт Турбухалер позволяет значительно уменьшить дозу сГКС, приводя вместе с тем к улучшению контроля БА и качества жизни, снижению уровня маркеров воспаления дыхательных путей и уменьшению выраженности "стероидных" осложнений.



## Литература

- Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO Workshop Report: NIH Publication No 02-3659. The 2002 report updated in 2004 is available on [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
- Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled cortico-steroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
- NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) Expert Panel. NAEPP expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma — update on selected topics 2002. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, July 2002a. NIH Publication №. 02-5075.
- British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
- Lemiere C., Bai T., Balter M. et al, on behalf of the Canadian Adult Consensus Group of the Canadian Thoracic Society. Adult asthma consensus guidelines update 2003. *Can. Respir. J.* 2004; 11(Suppl. A): 9A–18A.
- Leone F.T., Grana J.R., McDermott P., et al. Pharmaceutically-based severity stratification of an asthmatic population. *Respir. Med.* 1999; 93: 788–793.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 149–160.
- Niven A.S., Argyros G. Alternate treatments in asthma. *Chest* 2003; 123:1254–1265.
- Davies H., Olson L., Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; Issue 2: CD000391.
- Evans D.J., Cullian P., Geddes D.M. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; Issue 2: CD002993.
- Evans D.J., Cullian P., Geddes D.M. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; Issue 2: CD002985.
- Landwehr L.P., Jeppson J.D., Katlan M.G., et al. Benefits of high-dose i.v. immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114: 1349–1356.
- Dewey A., Dean T., Bara A. et al. Colchicine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2003, Issue 3: CD003273.
- Dewey A., Bara A., Dean T., Walters H. Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; Issue 4: CD003268.
- Noonan M., Chervinsky P., Busse W.W., et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1467–1473.
- Nelson H.S., Bernstein I.L., Fink J. et al. Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler: a double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. *Pulmicort Turbuhaler Study Group. Chest* 1998; 113: 1264–1271.
- Nelson H.S., Busse W.W., deBoisblanc B.P. et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 267–275.
- Fish J.E., Karpel J.P., Craig T.J. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 852–860.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
- Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
- Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. *Пульмонология* 1998; 2: 81–87.
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76–83.
- Суточкин О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В. и др. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении бронхиальной астмы. *Тер. арх.* 1996; 68(3): 48–50.
- Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589–595.
- Jones P.W. Interpretation of health status measurements: from clinical trials to routine practice. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 83, 87–91.
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 832–838.
- Алексеева Я.Г., Лещенко И.В., Трофимов В.И., и др. Влияние терапии на качество жизни у взрослых пациентов с бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г.: Качество жизни у больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Ред М., Атмосфера; 2004: 129–153.
- Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721.
- Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163–2173.
- Higgenbottom T.W., Clark R.A., Luksha A.R. et al. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma. *Eur. J. Clin. Res.* 1994; 5: 1–10.

Поступила 20.08.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.248-085.357.45+615.357.45.015.3