

## Существует ли альтернатива применению высоких доз ингаляционных ГКС для достижения контроля над бронхиальной астмой?

1 – ММА им. И.М.Сеченова, Москва;

2 – Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП, Москва

*N.B.Lazareva, A.I.Karlov, V.V.Arkipov*

## Is there the alternative for high-dose inhaled corticosteroids to achieve asthma control?

Принято считать, что повышение доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у значительной части больных бронхиальной астмой (БА) неизбежно. С одной стороны, руководства по клинической практике предусматривают ступенчатое увеличение дозы этих препаратов для достижения лучшего контроля над заболеванием. С другой стороны, врачи в последние годы более охотно повышают своим больным дозы ГКС. Например, в Москве средняя доза этих препаратов у больных БА в 2000 г. составляла 517 мкг (в пересчете на беклометазона дипропионат – БДП) [1], в 2003 г. – уже 824 мг [2], а в 2005 г. достигла 1 005 мг [3]. С появлением препаратов – комбинаций ГКС с  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия (ДДБА) – схема ступенчатого увеличения дозы была автоматически перенесена и на эти средства. Более того, были проведены исследования, доказавшие, что повышение дозы ГКС, входящего в состав комбинированного препарата, позволяет с большим успехом добиться контролируемого течения заболевания (исследование GOAL [4]).

Неоднократно высказывались соображения, что увеличение доз иГКС имеет весьма скромное дополнительное лечебное действие. Например, *M.Masoli et al.* в 2004 г. на материале 1 435 больных показали, что повышение дозы будесонида < 600 мкг в сутки обеспечивает увеличение эффективности терапии не более чем на 10 % [5]. Ранее, в 2001 г., *S.Holt et al.* выявили, что флутиказон в дозе 200–300 мкг обеспечивает примерно 90 % максимально возможного эффекта этого препарата [6].

Увеличение дозы флутиказона в 10 раз – с 100 до 1 000 мкг в сутки позволяет снизить число обострений БА примерно на 30 %. Однако, если при использовании этого препарата в дозе 100 мкг случаи орофарингеального кандидоза встречаются с частотой 1 на каждые 90 больных, то при приеме 1 000 мг в день 1 случай нежелательного действия этого препарата приходится на 23 больных [7]. Таким образом, риск нежелательных эффектов ГКС при повышении дозы возрастает более интенсивно, чем клиническая эффективность этих средств.

Известно, что БА является заболеванием с переменным течением. Около 1/3 больных, опрошенных в ходе исследования INSPIRE [8] сообщили, что существенные изменения в течении заболевания у них происходят за период 1 недели или 1 месяца. Таким образом, назначение высоких доз иГКС может быть оправданным лишь в короткий период времени (усиление воспаления в дыхательных путях, ухудшение течения БА), тогда как большую часть времени высокие дозы оказываются избыточными и не соответствуют клинической ситуации. Именно поэтому руководства по клинической практике предусматривают снижение дозы через 3–4 месяца, однако на практике уменьшить дозу иГКС удается нечасто из-за высокой variability заболевания.

В 2000 г. было опубликовано исследование *A.Foresi* [9], в котором ставился вопрос необходимости постоянного применения высоких доз иГКС. Все участвовавшие в нем больные в течение 1 месяца принимали будесонид в высокой дозе (800 мкг 2 раза в день). Затем пациенты были рандомизированы в зависимости от схемы терапии.

- Будесонид по 100 мкг в 2 раза сутки. Кроме того, при ухудшении состояния больные должны были 4 раза в день принимать дополнительно по 200 мкг будесонида.
- Будесонид по 400 мкг 2 раза в сутки. При ухудшении состояния пациенты в этой группе 4 раза в день получали плацебо.
- Будесонид по 100 мкг 2 раза в сутки. В случае ухудшения состояния этим больным также назначали плацебо.

Таким образом, в 2 группах объем базисной терапии был значительно сокращен, а в 1 группе он остался без изменений. Несмотря на это, во всех группах сохранялся примерно одинаковый уровень контроля над БА, а показатели спирометрии статистически значимо не отличались (рис. 1).

Среди получавших высокую дозу будесонида у 83 % больных не было тяжелых обострений БА. Аналогичный показатель (81 %) был зарегистрирован в группе пациентов, принимавших в 4 раза меньше

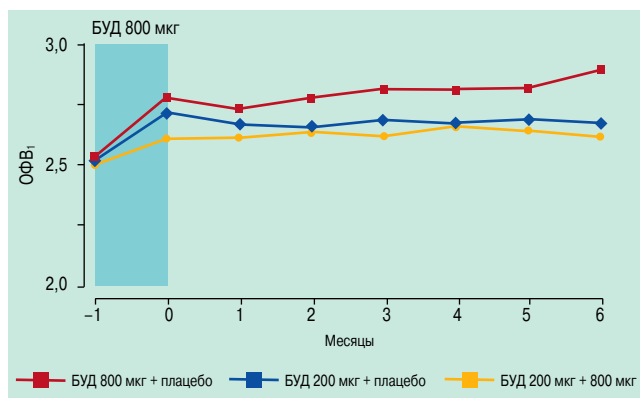


Рис. 1. Динамика ОФВ1, после снижения дозы и ГКС [9]

будесонида, при условии, что они имели возможность при ухудшении состояния в течение недели увеличить объем лечения. И лишь у тех больных, которые при ухудшении состояния наряду с низкой дозой будесонида применяли плацебо, обострения отмечались достоверно чаще. Таким образом, снижение дозы препарата в 4 раза не влекло за собой ухудшения состояния больных в том случае, когда пациенты имели возможность при необходимости на короткое время повышать объем лечения.

Данные, впервые представленные *A. Foresi*, впоследствии были подтверждены в ходе 8 крупных клинических исследований с участием более 20 000 больных. Все они показали, что тактика временного (при необходимости) увеличения дозы и ГКС или комбинированных препаратов имеет существенные преимущества по сравнению с приемом ГКС в постоянно высоких дозах.

Например, в исследовании SUND [10] больные были разделены на 3 группы сравнения. Пациенты в 1-й группе получали базисную терапию Симбикортом (будесонидом / формотеролом – БУД / ФОР) по 640 / 18 мкг в сутки, которая, в зависимости от выраженности симптомов БА, могла быть усилена дополнительными ингаляциями этого же препарата или сокращена при полном отсутствии симптомов. Во 2-й группе доза будесонида / формотерола была постоянной весь период исследования, а в 3-й группе пациенты получали фиксированную дозу Серетид (флутиказона пропионат / сальметерол – ФП / САЛ) – 500 / 100 мкг в сутки.

Исследование SUND показало, что у больных, получавших БУД / ФОР в режиме гибкого дозирования, обострения БА встречались на 40 % реже, чем при приеме ФП / САЛ в фиксированной дозе ( $p = 0,018$ ). Кроме того, потребность в приеме короткодействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов при гибком дозировании оказалось на 27 % ниже, чем при лечении ФП / САЛ. К моменту окончания исследования хороший контроль БА был достигнут у 66 % больных в 1-й группе и только 57 % – во 2-й группе. При этом больные получали БУД / ФОР в средней дозе 544 / 15 мкг в сутки, то есть более высокий уровень контроля БА в группе гибкого дозирования был достигнут при использовании в 1,5 раза более низкой дозы и ГКС.

В целом гибкое дозирование БУД / ФОР хорошо зарекомендовало себя в ходе клинических исследований. По сравнению с больными, получавшими комбинированные препараты в фиксированной дозе, у пациентов, имевших возможность при ухудшении состояния повышать дозу БУД / ФОР, обострения БА отмечались на 35 % [11] и даже 55 % [12] реже. Кроме того, за счет снижения дозы данного препарата при хорошем самочувствии эти больные получали за период исследования значительно меньшие (на 36 и 41 % ) общие дозы ГКС, благодаря чему сокращалось число нежелательных лекарственных реакций и уменьшалась общая стоимость лечения [13].

Гибкое дозирование оказалось эффективным, но трудоемким способом лечения. Пациенты, использующие этот метод, должны были пройти обучение, уметь оценивать у себя симптомы БА, выбирать правильную дозу, исходя из выраженности симптомов БА.

Значительно более перспективной в этом плане является новая концепция SMART [14] – применение БУД / ФОР одновременно и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Концепция SMART заключается в том, что больной, получающий минимальную дозу БУД / ФОР (по 160 / 4,5 мг дважды в день) в качестве базисной терапии, вместо дополнительных ингаляций  $\beta_2$ -адреностимулятора короткого действия по потребности использует БУД / ФОР. Увеличение потребности в приеме  $\beta_2$ -агонистов короткого действия является наиболее ранним симптомом ухудшения течения БА, следовательно, заменив  $\beta_2$ -агонист короткого действия препаратом БУД / ФОР, пациент не только эффективно купирует симптомы БА, но и получает более высокую дозу и ГКС. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием больного, дополнительное обучение, как в случае гибкого дозирования, не требуется.

В настоящее время концепция SMART имеет солидную доказательную базу в виде результатов 7 крупных международных исследований, в которых приняли участие 16 528 больных с различной тяжестью течения БА, включая тяжелое. SMART оказалась более эффективной, чем базисная терапия и ГКС, которые назначались дозах, в 2-4 раза больших [15, 16]. Риск развития обострений БА у больных, получавших SMART, оказался на 45 % ниже, чем при приеме БУД / ФОР в фиксированной дозе ( $p < 0,001$ ) [17]. При этом, как и в случае гибкого дозирования, больные в группе SMART получали в среднем более низкие дозы и ГКС.

Новый пересмотр GINA (2006 г.) поддерживает применение SMART. Но способна ли SMART стать альтернативой лечению высокими дозами и ГКС и, что особенно важно, высокими дозами комбинированных препаратов, таких как ФП / САЛ? На этот вопрос отвечают результаты 3 клинических исследований, опубликованные в последние годы.

В исследовании COSMOS [18] больные были рандомизированы для приема БУД / ФОР в режиме

SMART и ФП / САЛ. Пациентам в группе SMART была назначена базисная терапия БУД / ФОР по 640 / 18 мкг в сутки и дополнительные ингаляции БУД / ФОР для купирования симптомов. В группе сравнения все больные получали ФП / САЛ по 500 / 100 мкг в сутки и сальбутамол для купирования симптомов. Начиная с 4-й недели терапии, доза ФП / САЛ могла быть изменена как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, в соответствии с существующей практикой (рис. 2). Объем базисной терапии в группе SMART также мог быть сокращен по решению врача до 2 ингаляций БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг в день. Таким образом, схема титрации дозы в группе БУД / ФОР примерно соответствовала схеме лечения в исследовании GOAL.

Риск развития первого обострения БА в группе SMART оказался на 25 % ниже, чем при лечении ФП / САЛ (CI: 7–39 %;  $p = 0,01$ ). Кроме того, использование SMART позволило:

- сократить число дней, в течение которых пациенты принимали ГКС внутрь по поводу обострений БА на 34 %;
- уменьшить на 24 % число внеплановых визитов;
- сократить на 16 % количество обращений за неотложной помощью;
- на 37 % уменьшить продолжительность госпитализаций по поводу БА.

Средняя продолжительность госпитализации у больных, получавших фиксированную дозу ФП / САЛ, составляла 7,2 дня, а в группе SMART – всего 5,9 дня.

Применяя SMART, 76 % больных достигли хорошего контроля БА, в то время как при приеме ФП / САЛ это удалось только 66 % пациентов ( $p = 0,01$ ). При этом в группе SMART больные в среднем использовали ГКС на 13 % менее интенсивно, чем в группе, получавшей ФП / САЛ.

Еще в одном исследовании, COMPASS [19], сравнивалась эффективность терапии БА в 3 группах:

- ФП / САЛ 500 / 100 мкг в сутки и  $\beta_2$ -адреностимулятор короткого действия по потребности;

- БУД / ФОР 640 / 18 мкг в сутки и  $\beta_2$ -адреностимулятор короткого действия по потребности;
- БУД / ФОР 320 / 9 мкг в сутки и БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по потребности (SMART).

Исследование показало, что в группе SMART частота обострений БА оказалась на 39 % меньше, чем при терапии ФП / САЛ ( $p < 0,01$ ) и на 28 % меньше, чем при лечении БУД / ФОР в фиксированной дозе ( $p < 0,01$ ). При этом больные в группе SMART получили на 25 % меньше иГКС, чем пациенты в группах сравнения.

Наконец, в исследовании AHEAD 2 309 пациентов БА были рандомизированы для терапии SMART (по 2 ингаляции БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг 2 раза в день и БУД / ФОР по потребности) или для приема ФП / САЛ по 50 / 500 мкг 2 раза в день в сочетании с  $\beta_2$ -адреностимулятором короткого действия по потребности [20]. Сравнение SMART с высокой дозой БУД / ФОР не выявило преимуществ постоянного приема высоких доз ФП / САЛ: группы статистически значимо не отличались по числу обострений БА и выраженности симптомов. Но при этом пациенты, рандомизированные для приема SMART, получали меньшие среднесуточные дозы ГКС (1 238 мкг в день в пересчете на БДП) по сравнению с больными в группе ФП / САЛ (2 000 мкг в день в пересчете на БДП).

## Заключение

Таким образом, применение высоких доз иГКС как в виде монотерапии, так и в составе комбинации препаратов, на сегодняшний день уже не является ни единственным, ни терапевтически более эффективным методом терапии БА в тех случаях, когда не удается достигнуть контроля над заболеванием при применении более низких доз ГКС. С точки зрения доказательной медицины временное увеличение дозы иГКС, соответствующее потребностям больного (гибкое дозирование и в особенности SMART), позволяет добиться более значительных результатов. В первую очередь, речь идет о более надежной профилактике обострений БА, которая достигается благодаря повышению дозы ГКС непосредственно в момент ухудшения состояния больного. С другой стороны, пациенты, применяющие SMART, получают в среднем более низкие дозы ГКС, и риск развития нежелательных эффектов ГКС-терапии для них является более низким. Данные исследований убедительно демонстрируют преимущества SMART даже по сравнению с терапией высокими дозами ФП / САЛ.

## Литература

1. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 1: 105–109.
2. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы

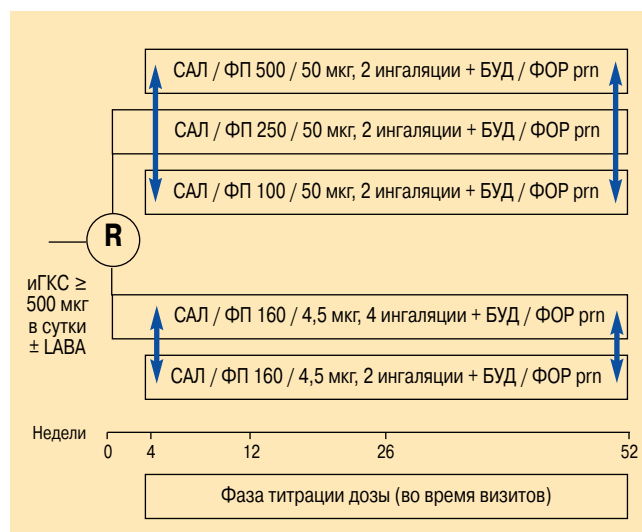


Рис. 2. Схема исследования COSMOS

- у взрослых и подростков в г. Москве в 2003 г. *Consilium medicum* 2004; 6 (4): 248–254.
3. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 6: 94–102.
  4. 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.
  5. Masoli M., Holt S., Weatherall M., Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 552–558.
  6. Holt S., Suder A., Weatherall M. et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *Br. Med. J.* 2001; 323: 1–8.
  7. Powell H., Gibson P.G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med. J. Aust.* 2003; 178: 223–225.
  8. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13.
  9. Foresi A., Catena E. Addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000; 117: 440–446.
  10. Aalbers R., Backer V., Kava T. T. K. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (2): 225–240.

Поступила 28.05.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-085.234.015.3