

М. М. Островський
СИМБІКОРТ: ЗНАЙОМИЙ НЕЗНАЙОМЕЦЬ.
ВІД ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ
(матеріали доповіді)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Доповідь присвячена огляду наукових даних для фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду будесоніду з тривалодіючим β_2 -агоністом формотеролом (Симбікорт), яка в 2015 році налічує 15 років застосування в світі. Що це означає для практикуючого лікаря? Що несуть в собі різноманітні статистичні показники клінічних досліджень і наскільки вони застосовні при виборі лікування хворого з бронхіальною астмою?

Єдина оригінальна комбінація будесонід+формотерол (Симбікорт) налічує 166 міжнародних клінічних досліджень, 5 млн пацієнтів щорічно використовують доставковий пристрій Турбухалер, а концепція SMART (SMART — Symbicort Maintenance And Reliever Therapy), що дає можливість застосування комбінації будесонід + формотерол в єдиному інгаляторі як для базисної терапії, так і для полегшення симптомів, знайшла своє продовження в міжнародних рекомендаціях GINA, вже починаючи з 2006, з кожним роком все більш зміцнюючи свої позиції в розрізі ефективності, у міру того, як накопичуються дані доказової медицини.

Програма клінічних досліджень комбінації будесонід+формотерол включає 166 досліджень, серед яких з діагнозом бронхіальна астма — 144, у хворих старше 65 років — 127, у дітей — 61, по режиму SMART — 25. Навіть досліджень по доставковому пристрою — Турбухалер — налічується близько 74, що свідчить на користь надійності та зручності інгалятора.

Довгострокові цілі лікування БА передбачають досягнення хорошого контролю над симптомами для підтримки нормальної життєвої активності пацієнта, а також мінімізацію ризику загострень та незворотної бронхообструкції, небажаних явищ.

Критерії рівнів контролю астми в оновлених рекомендаціях GINA-2015 року залишилися незмінними: добрий, частковий контроль або відсутність контролю визначаються на підставі оцінки денних та нічних симптомів, потреби в препаратах швидкої допомоги (для усунення симптомів) і обмеження фізичної активності. Окремо наводяться фактори ризику розвитку загострень БА, до яких відносяться і фактори неадекватної чи недостатньої терапії: надмірне використання КДБА (більше 1 балончика на 200 доз на місяць), не призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів, поганий комплайнс або неправильна техніка інгаляції. Відсутність базисної терапії ІКС також є фактором ризику розвитку необоротної бронхообструкції. Це особливо актуально для України, де левову частку використовуваних для лікування БА препаратів складають швидкопомічні КДБА.

Програма клінічних досліджень комбінації будесонід+формотерол (Симбікорт) за участю більше 14000 пацієнтів у 6 подвійних сліпих і 2 відкритих дослідженнях з 2001 по 2007 роки демонструє довгострокову ефективність — досягнення контролю і мінімізація майбутніх ризиків і безпеку режиму SMART.

SMART є найбільш добре доведеною концепцією терапії астми: у 10-ти головних дослідженнях взяли участь 37017 хворих з будь-якою тяжкістю перебігу астми.

Симбікорт перевершує монотерапію інгаляційними ГКС і вільними комбінаціями і в еквівалентних дозах забезпечує таку ж лікувальну дію. Справжні переваги Симбікорта розкриваються при призначенні цього препарату не тільки в якості засобу для базисної терапії, але одночасно для полегшення симптомів (SMART). Симбікорт в режимі SMART демонструє ефективність при мінімальному стероїдному навантаженні.

Порівнюючи з Сальметеролом/Флутіказоном, Симбікорт в дозі 160/4,5 двічі на день знижує загальне число загострень так само, як Сальметерол/Флутіказон в дозі 50/250 двічі на день. При призначенні препаратів в наведених дозах пацієнти мали однаковий рівень контролю над астмою та однаково низьку потребу в інгаляціях для купування симптомів. Але кількість госпіталізацій в групі Симбікорта виявилась достовірно менше ($p < 0,05$) [Kuna P. et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (5): 725–736].

Перегляд GINA-2015 рекомендує використовувати SMART у хворих із загостреннями астми на 3–5 сходинок терапії. Сьогодні SMART є ефективним методом профілактики загострень БА.

Традиційна схема терапії БА передбачає періодичний (1 раз на 3–4 місяці) перегляд обсягу терапії: залежно від того, наскільки добре вдається контролювати захворювання, дозу ІГКС або збільшують, або додають додаткові препарати, або знижують.

З іншого боку, астма — дуже варіабельне захворювання. Стан пацієнта може змінюватися дуже швидко або варіювати день на день [Yawn BP. *Primary Care Respiratory Journal.* 2008; 17 (3): 138–147]. Тому лікування часто не відповідає стану пацієнта: хворий з хорошим контролем отримує надлишковий обсяг терапії, який був призначений кілька місяців тому, а хворий з погіршенням стану використовує недостатні дози ІГКС і його стан тому погіршується.

Були спроби навчити пацієнтів самостійно змінювати обсяг терапії залежно від виразності симптомів або орієнтуючись на показники ПШВ. Однак лише невелика частина хворих здатна щодня оцінювати свій стан і виконувати досить складні письмові інструкції, хоча це дозволяє домогтися дуже хороших результатів і знизити число загострень в 2 рази, в порівнянні із звичайною терапією (так званий метод «гнучкого дозування» [FitzGerald et al. *Can. Respir. J.* 2003; 10: 427–434]).

Істотне (в 4 рази в порівнянні з вихідним) збільшення дози інгаляційних ГКС в перші дні появи симптомів нерідко дозволяє запобігти розвитку загострення БА [GINA, рівень доказовості А]. Однак поки симптоми виражені незначно, хворі на астму не часто звертаються до лікарів для зміни терапії. Всього від перших симптомів до вираженої клініки загострення проходить близько 5 днів [Tattersfield AE, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care*

Med. 1999; 160 (2): 594–599]. Причому за ці дні показники спірометрії падають, обструкція підсилюється, що ускладнює доставку інгаляційних препаратів в легені. Тому, якщо час згаяно, збільшення дози ІГКС вже не дає ефекту і лікар змушений призначити хворому пероральні стероїди.

Крім того, коли симптоми БА посилюються в перші дні неможливо визначити причину їх посилення і можливі наслідки для хворого. Можливе посилення симптомів пояснюється випадковим провокуючим фактором (поодинокий контакт з алергеном, фізичне навантаження і т.п.) і не вимагає терапії. З іншого боку, посилення симптомів може свідчити про втрату контролю і в цьому випадку хворому треба переглянути підтримуючу терапію. Нарешті, збільшення числа симптомів може бути і ознакою загострень. Тому, якщо хворий звертається до лікаря зі скаргами, які пов'язані з посиленням симптомів, лікар не має можливості визначити причину цього явища і вибрати правильну терапію. Як підкреслювалося в офіційному документі ATS/ERS, присвяченому оцінці загострень БА, легкі загострення БА не мають чіткого визначення і їх неможливо відрізнити від минулої втрати контролю над захворюванням [Reddel HK, et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 59–99].

Революцією в запобіганні загострень став метод призначення Симбікورتу в якості засобу для купування симптомів. У цьому випадку у міру появи симптомів хворий не чекаючи консультації лікаря робить додаткові інгаляції препарату, який містить формотерол (ефективний бронхолітик для усунення симптомів) і будесонід (ІГКС із швидким початком ефекту). Додатково збільшення дози будесоніду дозволяє запобігти розвитку загострень.

Коли контроль над БА встановлений, хворий більше не потребує додаткових інгаляцій, таким чином, доза ІГКС повертається до мінімальної практично відразу, хворому для цього не потрібні додаткові консультації і 3–4 місяці для зниження обсягу терапії.

Основні принципи та переваги використання Симбікорту в режимі SMART підсумовані в таблиці.

Режим SMART може бути призначений хворим на астму старше 18 років, але в дослідженнях SMART брали участь діти з 4-х років [Bisgaard H et al. Chest. 2006 Dec; 130 (6): 1733–1743.]. Однак в Україні використання Симбікорту в режимі SMART схвалено лише з 18 років.

Режим SMART може бути призначений при будь-якої тяжкості БА, на 3–5 сходинках терапії по GINA-2015. При цьому SMART показаний в тих випадках, коли контроль над симптомами і загостреннями не був досягнутий на монотерапії ІГКС або при прийомі комбінації ІГКС/ТДБА. Спираючись на результати клінічних досліджень можна прогнозувати наступне.

1. Якщо SMART призначається на кроці 3 (ІГКС → SMART) це дозволить поліпшити контроль над симптомами на 18–30 % [Demoly P et al. Respiratory Medicine. 2009; 103: 1623–1632]. Результати досліджень STEAM і STEP], знизити число загострень на 42 % [Edwards SJ et al. Int. J. Clin. Pract. April 2010; 64(5): 619–627], причому ГКС-навантаження скоротиться на 28 %.

2. Якщо SMART призначається на кроці 4 (низькі / середні дози ГКС / ТДБА → SMART) контроль над симптомами зросте на 7 % [Demoly P et al. Respiratory Medicine. 2009; 103: 1623–1632], число загострень скоротиться на 43 %, а ГКС-навантаження на чверть [Edwards SJ et al. Int. J. Clin. Pract. April 2010; 64(5): 619–627].

Таблиця

Порівняльна характеристика SMART і звичайної терапії БА

Показники	Звичайна терапія	SMART
Ключовий принцип	Лікар кожні 3–4 місяці регулює обсяг терапії залежно від рівня контролю над астмою.	Обсяг терапії визначається симптомами і може змінюватися щодня в залежності від поточного стану хворого.
Step-up/step-down	Під час візиту до лікаря, зазвичай раз на 3–4 місяці.	Не вимагає консультації лікаря, щодня: «step-up на один день».
Дози ІГКС	Високі у значної кількості хворих. Наприклад, у дослідженні GOAL дві третини пацієнтів досягли контролю на високих дозах ФП (1).	В середньому на 27 % нижче, в порівнянні із звичайною терапією у розвинених західних країнах (2).
Ризик загострень	Приблизно чверть хворих, які отримують терапію відповідно до національних стандартів Канади та 17-ти країн Європи, мали загострення астми протягом року (2).	На 15 % менше в порівнянні з терапією відповідно до національних стандартів Канади та 17-ти країн Європи (2). SMART забезпечує кращу профілактику загострень у порівнянні з будь-якої іншої лікувальної тактикою, схваленої GINA-3, 4.
Контроль над симптомами	У Європі досягається тільки у 55 % хворих(5).	Серед хворих, яким був призначений SMART, частка хворих з хорошим контролем над астмою на 18–30 % вище порівняно з монотерапією ІГКС (2, 6) і на 7 % вище в порівнянні з ГКС / ДДБА (2).
Безпека	–	Число небажаних явищ при призначенні SMART режиму достовірно нижче, ніж у групах порівняння (7).
Комплаєнс	48,5% (8)	68 % (8)

1 — Bateman ED et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.

2 — Demoly P et al. Respiratory Medicine. 2009; 103: 1623–1632.

3 — Edwards SJ et al. Int. J. Clin. Pract. 2010; 64 (5), 619–627.

4 — Loymans R et al. BMJ. 2014;348:g3009 doi: 10.1136/bmj.g3009

5 — Price D et al. NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014. Jun 12;24:14009.

6 — Результаты исследований STEAM и STEP.

7 — Sears MR, et al. Respir. Med. 2009; 103: 1960–968.

8 — Kasak V, et al. ERS 2012 (P2095)

3. Коли SMART призначається на 5-му кроці (у хворих, які вже отримують високі дози ІГКС / ТДБА), очікувати істотного поліпшення контролю над БА вже не доводиться [результати дослідження AHEAD], але тим не менш, призначення SMART хворим, які раніше отримували Сальметерол / Флутиказон в максимальній дозі дозволить знизити число загострень на 24 % і що важливо — скоротити ГКС-навантаження на 38 % [Edwards SJ et al. *Int. J. Clin. Pract.* April 2010; 64(5): 619–627].

На кроці 3–4 SMART знижує ризик загострень і збільшує контроль над симптомами. На кроці 5 SMART не робить значущого впливу на симптоми, але впевнено знижує число загострень. І нарешті, на будь-яких кроках SMART дозволяє помітно знизити ГКС навантаження.

Режим SMART більш ефективний, ніж вільна комбінація будесоніду та формотеролу: на 28 % менше загострень, на 47 % нижче ГКС-навантаження [Stallberg B et al. *Respiratory Medicine* (2008) 102, 1360–1370]. Необхідно відмітити, що за впливом на ризик загострень вільні комбінації не відрізняються статистично від монотерапії ІГКС [Loymans R et al. *BMJ* 2014; 348: g3009].

SMART не слід призначати хворим з лабільною БА (раптові важкі напади, коли між відносним благополуччям і важким станом проходить всього кілька годин — за цей час будесонід не встигає надати виражений ефект), хворим, які приймають ГКС внутрішньо і хворим, які ігнорують симптоми («я намагаюся терпіти і роблю інгаляцію тільки коли мені зовсім погано»).

В режимі SMART можна використовувати різні підтримуючі дози Симбікорта:

– по одному вдиху Симбікорта 160 / 4,5 вранці і ввечері + до 10-ти інгаляцій на потребу;

– по два вдихи Симбікорта 160 / 4,5 вранці і ввечері + до 8-ти інгаляцій по потребі (такий режим переважний у хворих з вираженою обструкцією, у курців хворих [результати дослідження EUROSMART]).

В особливих групах хворих, наприклад у курців Симбікорт практично так само ефективний, як і у некурців. EUROSMART

[van Schayck O, et al. *Respiratory Medicine*. 2012; 106: 189–196].

У курців ефективність ГКС значно знижується через те, що вдихання тютюнового диму пригнічує в дихальних шляхах фермент гістонацетилаза-2 (він необхідний для фармакологічної дії ГКС [Barnes PJ et al. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 552–563]) і викликає фосфорулювання ГКС-рецепторів [Mercado N et al. *Mol. Pharmacol.* 2011; 80: 1128–1135]. Тому у курців-астматиків (приблизно 1/3 хворих астмаю) відповідь на ГКС знижений або відсутній [Chalmers CW et al. *Thorax* 2002; 57: 226–230]. Крім того, у курців в дихальних шляхах переважає нейтрофільне запалення, яке резистентне до дії ГКС [Dima E et al. *Int. J. of COPD.* 2010; 5: 287–296]. Формотерол, що входить до складу Симбікорту, ефективно запобігає фосфорулюванню ГКС рецепторів [Mercado N. et al. *Mol. Pharmacol.* 2011; 80: 1128–1135] і знижує число нейтрофілів в дихальних шляхах [Maneechotesuwan K et al. *Chest.* 2005; 128 (4): 1936–1942].

Підсумовуючи вищезазначене, Симбікорт в режимі SMART продемонстрував добру переносимість у 6 головних рандомізованих сліпих дослідженнях (STEP, STEAM, SMILE, STAY, COMPASS, AHEAD). Лікування Симбікортом в режимі SMART добре переноситься пацієнтами похилого віку з астмаю, молодими курцями, без залежності від попереднього досвіду застосування ІГКС. Нових ризиків, які б були пов'язані саме з Симбікортом, не було виявлено.

Симбікорт SMART добре вписується в концепцію загального контролю астми. По-перше, досягнення контролю: впливає на запалення в дихальних шляхах при кожній інгаляції, незалежно від режиму: базисна терапія або терапія на вимогу; ефективний в підтримці високого рівня контролю астми; покращує контроль астми при меншій загальній дозі ІКС у порівнянні з режимами фіксованих дозувань. По-друге, знижує ризики: знижує частоту загострень, які потребують використання системних глюкокортикостероїдів та / або госпіталізації; знижує загальне стероїдне навантаження.

Соціальна програма Терапія Плюс надає можливість доступного лікування Симбікортом Бронхіальної Астми.