

K.R. Chapman, N.C. Barnes, A.P. Greening, P.W. Jones, S. Pedersen

# Поддерживающая и симптоматическая терапия астмы в режиме SMART: критический анализ

Для пациентов, бронхиальная астма которых остается неконтролируемой, несмотря на регулярные ингаляции кортикостероидного препарата в качестве монотерапии, перспективной стратегией лечения стало применение комбинированного препарата ингаляционного кортикостероида и  $\beta_2$ -агониста длительного действия (ИКС/БАДД) дважды в день. Такая комбинация уменьшает риск обострений и повышает вероятность достижения контроля астмы у большего количества пациентов, в более ранние сроки и на более низких дозах ИКС по сравнению с монотерапией ИКС. Обычно комбинированная терапия ИКС/БАДД назначается вместе с отдельными ингаляциями  $\beta_2$ -агониста короткого действия по требованию для купирования симптомов, однако комбинация ИКС/БАДД, в состав которых в качестве БАДД входит формотерол, позволяют пациентам применять эти препараты, предназначенные для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов. Эта стратегия медикаментозной терапии была одобрена регуляторными органами и включена в международные руководства по ведению пациентов с бронхиальной астмой. В последнее время обсуждается вопрос о том, что стратегия применения одного препарата для поддерживающей и симптоматической терапии (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, SMART) обеспечивает не только большее удобство для пациента, но и лучшие результаты по некоторым исходам астмы при использовании более низких доз ИКС, чем на фоне применения традиционной комбинированной терапии с постоянными дозами препаратов поддерживающей терапии и по требованию – ингаляций средств для купирования симптомов. После обнародования этих рекомендаций независимые эксперты критически проанализировали в рамках коокрановских обзоров исследования, в которых изучалась стратегия SMART, дали оценку влияния терапии SMART на воспалительный процесс в дыхательных путях и обратили внимание на ограничения полученных доказательных данных. В представленном обзоре приведены результаты критического анализа исследований, в которых изучалась стратегия SMART, с целью определения силы доказательных данных, свидетельствующих в пользу ее потенциальных преимуществ, а также возможность их интерполяции на всю популяцию больных бронхиальной астмой и обсуждения вопросов, которые до сих пор остаются неразрешенными.

## Клинические исследования

### Двойные слепые исследования

В трех двойных слепых исследованиях стратегия SMART изучалась у пациентов, которые получали ИКС, но при этом адекватный контроль астмы не был достигнут. В этих исследованиях терапия SMART сравнивалась с традиционной монотерапией будесонидом или (в одном исследовании) со стандартной комбинированной терапией будесонидом/формотеролом и  $\beta_2$ -агонистом короткого действия (БАКД) по требованию для купирования симптомов (рис. 1).

В исследовании Rabe et al. пациенты в течение 6 месяцев получали либо комбинацию будесонида/формотерола (100/6 мкг) по одной ингаляции два раза в день плюс по требованию этот же препарат до 10 ингаляций в день, или будесонид 200 мкг по одной ингаляции два раза в день плюс по требованию тербуталин 500 мкг/ингаляцию. В отличие от практически всех последующих исследований, в которых изучалась стратегия SMART, в этом исследовании в качестве первичной конечной точки оценивалось изменение показателя функции легких, а не длительность периода до первого тяжелого обострения. По результатам этого исследования утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) достоверно

увеличивалась у пациентов, получающих ИКС/БАДД, по сравнению с теми, кто получал только ИКС. Подобным образом изменялись в пользу стратегии приема ИКС/БАДД и другие показатели, такие как вечерняя ПСВ, количество дней без применения препаратов для купирования симптомов, применение препаратов по требованию, количество баллов по шкале тяжести астмы, количество дней без симптомов астмы и количество дней с контролируемой астмой. Также в группе пациентов, получавших ИКС/БАДД, наблюдалась более низкая частота развития тяжелых обострений. Необходимо отметить, что определение тяжелых обострений в этом исследовании было более широким, чем обычное клиническое значение этого понятия. Оно включало не только госпитализацию пациентов или обращение за неотложной медицинской помощью, но и применение преднизолона коротким курсом или снижение утренней ПСВ на  $\geq 30\%$  от исходной два или более последовательных дня. Действительно, 57 из 66 обострений, которые определялись на основе снижения утренней ПСВ, клинически не замечались ни пациентом, ни исследователем. Определение обострения исключительно на основе изменений ПСВ обсуждалось в одном из

недавних обзоров, а также в заявлении ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society – Американского торакального общества/Европейского респираторного общества), которое касалось определения обострений в исследованиях, посвященных бронхиальной астме. В группе применения стратегии SMART были изучены закономерности использования лекарственных средств для купирования симптомов. Хотя 6% пациентов использовали  $>8$  ингаляций ИКС/БАДД для купирования симптомов как минимум 1 раз за все исследование и 3% использовали  $>10$  ингаляций в течение одного дня и более, такое применение лекарственных препаратов не сопровождалось появлением каких-либо побочных эффектов, но в группе SMART было отмечено три эпизода тахикардии при отсутствии таких эпизодов в группе монотерапии будесонидом. По остальным показателям, на основе которых выполнялась оценка безопасности, достоверных различий между этими двумя группами лечения не установлено.

Scicchitano et al. выполнили исследование с похожим дизайном, однако это исследование продолжалось в течение 12 месяцев, и в качестве первичной конечной точки в нем оценивалась длительность периода

до первого тяжелого обострения (с использованием расширенного определения тяжелых обострений). В одной группе пациенты получали будесонид/формотерол 200/6 мкг один раз в день с дополнительными ингаляциями этого же препарата по требованию, в другой группе назначался будесонид 200 мкг по две ингаляции два раза в день и по требованию тербуталин 500 мкг/ингаляцию для купирования симптомов. Результаты этого исследования были подобны тем, что сообщались Rabe и соавт. Длительность периода до первого тяжелого обострения была больше в группе применения комбинации ИКС/БАДД, другие показатели исходов в этой группе также были более благоприятными. По большинству побочных реакций и событий, на основе которых оценивалась безопасность лечения, результаты в обеих группах были сопоставимыми, хотя у одного пациента в группе SMART развилась мерцательная аритмия, которая, по мнению исследователя, была обусловлена применяемой терапией.

Результаты этих двух ранних исследований, посвященных изучению терапии SMART, не объясняют уникальной ценности

Продолжение на стр. 4.

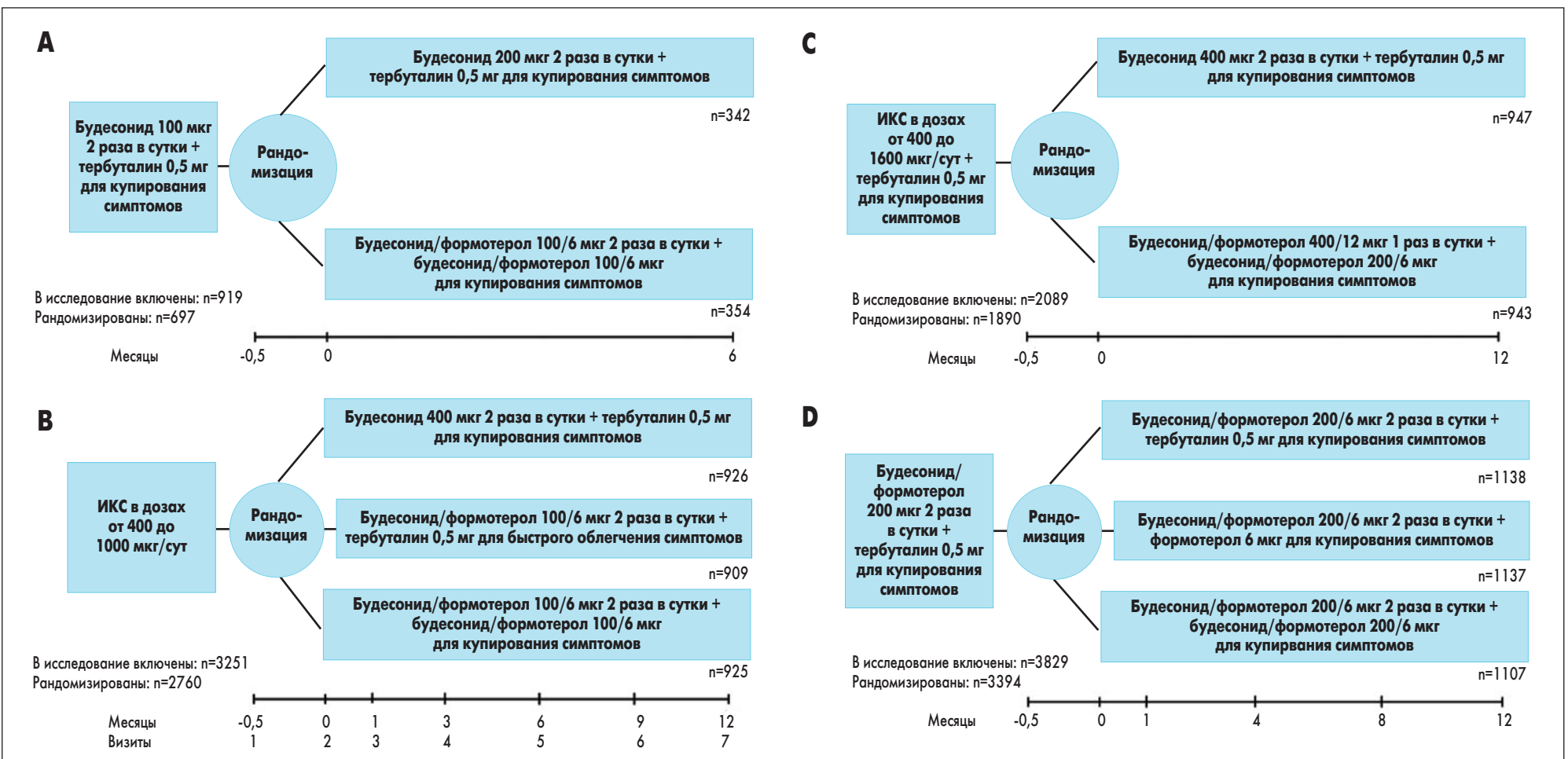


Рис. 1. Дизайны двойных слепых исследований, в которых изучалась терапия SMART

А – сравнение монотерапии ИКС и комбинации ИКС/БАДД. В – сравнение монотерапии ИКС и комбинации ИКС/БАДД. С – сравнение монотерапии ИКС и двух режимов комбинации ИКС/БАДД, при этом стратегия SMART обеспечивала более высокие дозы ИКС/БАДД. Д – сравнение трех режимов комбинирования ИКС/БАДД: с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия (БАКД), с дополнительным применением БАДД или с дополнительным применением ИКС и БАДД.

K.R. Chapman, N.C. Barnes, A.P. Greening, P.W. Jones, S. Pedersen

## Поддерживающая и симптоматическая терапия астмы в режиме SMART: критический анализ

Продолжение. Начало на стр. 3.

этого подхода к лечению; они только подтверждают, что добавление БАДД к ИКС является эффективной стратегией.

Самое крупное из ранних исследований, посвященных изучению терапии SMART, провели O'Byrne et al. В этом исследовании пациентам в течение года назначали одну из следующих схем терапии: 1) будесонид/формотерол 100/6 мкг одна ингаляция два раза в день плюс тербуталин для купирования симптомов; 2) будесонид 400 мкг два раза в день плюс тербуталин для купирования симптомов; 3) будесонид/формотерол 100/6 мкг одна ингаляция два раза в день плюс дополнительные дозы этого же препарата для купирования симптомов. В группе терапии SMART было отмечено удлинение продолжительности периода до первого тяжелого обострения по сравнению с другими режимами лечения. Вторичные показатели в группе SMART также были лучше. Исследователи рассматривали прием дополнительных доз ИКС в группе терапии SMART как механизм, который может объяснять лучшие исходы на фоне применения стратегии SMART по сравнению с группой монотерапии будесонидом в средних суточных дозах 300 мкг и 400 мкг соответственно. Исследователи не обсуждали улучшение исходов в группе SMART по сравнению с обычной комбинированной терапией с БАКД для купирования симптомов, но их данные продемонстрировали, что в группе SMART пациенты получали в среднем на 50% более высокие суточные дозы ИКС, чем пациенты в группе стандартной комбинированной терапии. Таким образом, это исследование вновь подтвердило, что повышение дозы ИКС может быть полезным для улучшения результатов лечения астмы.

В более позднем слепом исследовании Rabe et al., которое продолжалось 12 месяцев, сравнивались две группы пациентов, получавших стандартную комбинированную терапию, и одна группа — лечившихся по стратегии SMART (рис. 1). Пациенты с плохо контролируемой астмой были рандомизированы в группы приема будесонида/формотерола 200/6 мкг по одной ингаляции два раза в день плюс для купирования симптомов либо тербуталин 500 мкг, либо формотерол 6 мкг, либо будесонид/формотерол 200/6 мкг. Время до развития первого тяжелого обострения (которое определялось на основе госпитализации, обращения за неотложной медицинской помощью или использования преднизолона) было более продолжительным в группе терапии SMART, более коротким — в группе применения формотерола для купирования симптомов и самым коротким — в группе применения тербуталина для быстрого облегчения симптомов. Хотя некоторые отдельные исходы были статистически значимо лучше в группе SMART, чем в группах сравнения, не было отмечено различий между группами по количеству дней с контролируемой астмой или по качеству жизни пациентов. Средняя суточная доза будесонида в группе SMART возрастала на 50% по сравнению с двумя другими группами (604 мкг vs 400 мкг).

Представленные исследования не обнаружили каких-либо явных поводов для беспокойства относительно безопасности стратегии SMART. Они подтвердили, что комбинированная терапия ИКС/БАДД обеспечивает лучшие результаты лечения астмы, чем монотерапия ИКС, и что более высокие дозы ИКС/БАДД способствуют лучшим результатам, чем более низкие дозы этих препаратов.

### Сравнительные исследования

В нескольких исследованиях стратегия SMART с применением будесонида/формотерола сравнивалась со стандартной комбинированной терапией сальметерола/флутиказоном. Результаты таких

исследований могут ввести в заблуждение в связи с невозможностью «ослепления» и некоторыми особенностями дизайна исследований, которые несколько ухудшали результаты не в пользу групп сравнения (без стратегии SMART). Например, по результатам исследования Vogelmeier et al. сообщалось о меньшей частоте тяжелых обострений в группе пациентов, получавших будесонид/формотерол в режиме SMART, по сравнению с пациентами, которые получали флутиказон/сальметерол и отдельно сальбутамол для купирования симптомов. Однако авторы отмечают, что «поскольку титрование доз препаратов поддерживающей терапии выполнялось на усмотрение врача и не было регламентировано протоколом, пациенты по недомогу могли оставаться недолеченными». Большинство пациентов (62%) на момент включения в исследование получали будесонид (преимущественно с помощью устройства турбухалер); сложно устранить систематическую погрешность в открытом исследовании, когда пациенты применяют привычный для них ингалятор или новое доставочное устройство. Использование устройств с различной техникой ингаляции (вдыхание сухого порошка с помощью устройства турбухалер в группе терапии SMART и ингаляции точных доз аэрозоля в группе сравнения), дополнительно усложняли интерпретацию результатов исследования. Кроме того, исследователи решили по-разному подсчитывать дозы ингалируемых препаратов в разных группах, сообщая о более низких значениях на основании доставленной дозы (ex-actuator) в группе терапии SMART и более высоких значениях на основании отмеренной дозы (ex-valve) в группах сравнения. В этом и некоторых других исследованиях у пациентов, которым назначался режим SMART, сообщали о более низкой нагрузке ИКС, такие выводы были сделаны на основе записей в дневниках пациентов об использовании лекарственных средств и не были подтверждены с помощью определения различий в уровнях кортизола в моче или других фармакодинамических показателей.

В исследовании Sears et al. терапия пациентов в группе сравнения также не была строго регламентирована. Больные с плохо контролируемой астмой были пациентами врачей общей практики. Часть участвующих в этом исследовании врачей попросили проинструктировать своих пациентов о правильном применении ингалятора турбухалера и перевести этих пациентов на терапию SMART, в то время как другая часть врачей продолжала вести своих пациентов в соответствии с «наилучшей современной практикой», что является достаточно неопределенной стратегией. Несмотря на то что результаты исследования не смогли продемонстрировать различия между группами по первичной конечной точке (длительность периода до первого тяжелого обострения) и по почти всем вторичным конечным точкам (в том числе таким, как частота госпитализации, частота обращений за неотложной медицинской помощью, уровень ПСВ, результаты оценки по ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire, опросник контроля астмы) и содержания эозинофилов в мокроте), исследователи установили, что в группе SMART стоимость лечения была более низкой, и сообщили о достоверности этого результата. Подобные отрицательные результаты (но без оценки содержания эозинофилов в мокроте) были представлены в Интернете по итогам двух неопубликованных европейских исследований.

В слепом исследовании Bousquet et al. также не удалось обнаружить статистически значимых различий по первичной конечной точке (длительности периода до первого тяжелого обострения) между группой терапии будесонидом/формотеролом в режиме SMART и группой применения флутиказона/сальметерола в постоянных дозах, как и по множественным вторичным

конечным точкам, таким как использование ингаляций препаратов для купирования симптомов, доля дней без использования препаратов для купирования симптомов, оценки по шкале тяжести астмы, доля дней без симптомов, частота ночных просыпаний из-за астмы, количество дней с контролируемой астмой, результаты оценки по опроснику ACQ-5 и утренние и вечерние уровни ПСВ. Длительность периода до первого и второго обострений была достоверно ниже в группе будесонида/формотерола, чем в группе флутиказона/сальметерола. Это исследование отличалось от других тем, что в нем была попытка применения двойного слепого дизайна с помощью методики «двойной маскировки», хотя представляется вероятным, что пациенты могли отличить бронходилататор-содержащие ингаляторы от ингаляторов с плацебо. В группе, где не использовалась стратегия SMART, в качестве препарата для купирования симптомов применялся чаще тербуталин, чем формотерол, что является важной особенностью, учитывая различную эффективность и различные профили побочных реакций этих бронходилататоров. В двух других исследованиях эти два бронходилататора, которые применялись по требованию, сравнивались в популяции пациентов с течением астмы, подобным тому, которое отмечалось в исследовании Bousquet et al. По результатам этого сравнения было выявлено достоверное увеличение длительности периода до первого тяжелого обострения в группе применения формотерола. В обоих исследованиях было продемонстрировано достоверное увеличение длительности периода до первого тяжелого обострения в группе применения формотерола по сравнению с тербуталином, которые применялись для купирования симптомов астмы. Кроме того, регулярное применение тербуталина было связано с повышением гиперреактивности бронхов и усилением воспалительного процесса в дыхательных путях. Таким образом, некоторые результаты, продемонстрированные в исследовании Bousquet et al., могут быть следствием как фармакологических различий между разными бронходилататорами, которые использовались для купирования симптомов, так и различий между разными стратегиями комбинированной терапии. Результаты исследования Kupa et al., в котором сравнивались стратегии применения сальметерола/флутиказона плюс тербуталин и терапии SMART, также были недостаточно корректными. Кроме того, у пациентов группы сальметерола/флутиказона в этом исследовании применялись две разные системы доставки препаратов в дыхательные пути (компрессорный аэрозольный и порошковый ингалятор), что могло повлиять на результаты исследования.

Авторы недавно проведенного коокрановского анализа результатов этих исследований сделали вывод о том, что «... (стратегия SMART) может уменьшить риск обострений астмы, требующих применения пероральных кортикостероидов, по сравнению с режимами поддерживающей терапии фиксированными дозами ингаляционных кортикостероидов. ... Не было показано, что стратегия SMART достоверно уменьшает риск обострений по сравнению с наилучшей современной практикой лечения астмы».

### Уровень контроля астмы, который достигается с помощью стратегии SMART

В настоящее время сформулированы цели ведения пациентов с бронхиальной астмой. Профилактика смерти от астмы, снижение риска неотложных госпитализаций в связи с астмой или сокращение длительности острого эпизода астмы в отделении оказания неотложной медицинской помощи на сегодняшний день не рассматриваются как достаточные цели терапии бронхиальной астмы. Сегодня основное внимание сосредоточено на достижении ежедневного контроля астмы и профилактики таких последствий неудовлетворительного ежедневного контроля, как тяжелые нарушения состояния здоровья и нарушение повседневной деятельности пациента. Пациенты с бронхиальной астмой должны

контролировать свое заболевание, и показателями контроля являются уменьшение количества, выраженности или отсутствия симптомов астмы днем, отсутствие ночных симптомов, редкое возникновение потребности в применении бронходилататоров для купирования симптомов, отсутствие ограничений физической активности, уменьшение или отсутствие обострений и отсутствие необходимости отказываться из-за астмы от своей привычной повседневной деятельности. В исследованиях, в которых изучалась стратегия SMART, оценивались средние значения для каждой из конечных точек по отдельности, а не подсчитывалось количество пациентов, достигших контроля астмы, на основе совокупной оценки показателей исходов. Такой обобщенный результат обеспечивает более точную и дифференциальную оценку контроля, чем данные по какому-либо отдельно взятому симптому, и она была рекомендована заявлением ATS/ERS, которое касалось оценки контроля астмы в клинической практике и в клинических исследованиях. Только недавно появились данные о результатах достижения контроля астмы у пациентов, получающих терапию SMART. По результатам ретроспективного анализа пяти исследований Bateman et al. показали, что к последней неделе исследований (которые продолжались от 6 до 12 месяцев) только 17,1% пациентов имели контролируемую бронхиальную астму по критериям Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Остальные пациенты имели либо частично контролируемую (38,7%), либо неконтролируемую (44,2%) астму. Риск обострений у участников исследования был примерно в два раза выше при частично контролируемой астме по сравнению с контролируемой и почти в шесть раз выше при неконтролируемой астме по сравнению с контролируемой.

Результаты исследований, в которых изучалась стратегия SMART, по отдельным конечным точкам представлены в таблице, из которой видна их схожесть. В среднем пациенты, получающие терапию SMART, применяли препарат для купирования симптомов один раз в день, просыпались в связи с ночными симптомами астмы один раз каждые 7-10 дней, не испытывали симптомов астмы менее половины периода наблюдения и переносили тяжелые обострения с частотой примерно одно на 5 пациентов в год (эта последняя цифра, выраженная в виде обратной величины ежегодной частоты обострений на одного пациента, которая приведена в таблице, немного превышает количество страдающих обострениями пациентов, поскольку некоторые пациенты имели более одного обострения в ходе исследования). Самый выраженный эффект терапии оказалась на риск обострений, который снизился примерно на 50% от соответствующих уровней в группах сравнения. Влияние терапии на показатели ежедневного контроля астмы было гораздо меньшим. Данные были представлены в виде средних значений для индивидуальных показателей исходов, поэтому до недавнего времени стоял вопрос о том, не влияет ли существенно на эти результаты подгруппа пациентов с очень нестабильной астмой или у какого количества пациентов была достигнута хорошо контролируемая по критериям современных рекомендаций астма. Наряду с дефицитом доказательных данных о ежедневном контроле астмы исследования, в которых изучалась терапия SMART, обычно не обеспечивали результатами об улучшении состояния здоровья пациентов или качестве жизни по сравнению с исходными уровнями или с уровнями в группах сравнения. Это особенно примечательно в связи с наличием мнимого преимущества такой терапии в отношении снижения риска тяжелых обострений — исхода, который имеет большую важность для пациентов.

### Комплаенс

Существует мнение о том, что стратегия SMART обеспечивает более высокую клиническую эффективность при более низких дозах ИКС по сравнению с традиционными режимами комбинированной терапии и что кортикостероиды являются более

Таблица. Конечные точки контроля астмы – исходные уровни и результаты на фоне терапии в режиме SMART

	Rabe et al.	Scicchitano et al.	O'Byrne et al.	Rabe et al.	Vogelmeier et al.	Kuna et al.	Bousquet et al.	Средневзвешенный показатель
<b>N (группа SMART)</b>	<b>354</b>	<b>947</b>	<b>925</b>	<b>1107</b>	<b>1067</b>	<b>1052</b>	<b>1151</b>	
<b>Продолжительность исследования</b>	<b>6 мес</b>	<b>12 мес</b>	<b>12 мес</b>	<b>12 мес</b>	<b>12 мес</b>	<b>6 мес</b>	<b>6 мес</b>	<b>н/п</b>
<b>Количество дней без симптомов, %</b>	<b>И: 29,6</b>	<b>И: 9,8</b>	<b>И: 23,1</b>	<b>И: 9,2*</b>	<b>н/п</b>	<b>И: 9,3</b>	<b>И: 10,7</b>	<b>И: 13,2</b>
	<b>Т: 55,1</b>	<b>Т: 41,7</b>	<b>Т: 54</b>	<b>Т: 40,3*</b>		<b>Т: 44,2</b>	<b>Т: 47,2</b>	<b>Т: 46,0</b>
<b>Применение ингаляций препаратов по требованию для купирования симптомов/день</b>	<b>И: 1,64</b>	<b>И: 1,9</b>	<b>И: 2,46</b>	<b>И: 1,8</b>	<b>И: 2,6</b>	<b>И: 2,29</b>	<b>И: 2,23</b>	<b>И: 2,18</b>
	<b>Т: 1,04</b>	<b>Т: 0,90</b>	<b>Т: 1,01</b>	<b>Т: 1,02</b>	<b>Т: 0,59†</b>	<b>Т: 1,02</b>	<b>Т: 0,95</b>	<b>Т: 0,92</b>
<b>Количество дней без применения средств для быстрого облегчения симптомов, %</b>	<b>И: 24,3</b>	<b>И: 29,3</b>	<b>И: 8,2</b>	<b>И: н/п</b>	<b>н/п</b>	<b>И: 8,9</b>	<b>И: 10,3</b>	<b>И: 14,7</b>
	<b>Т: 55,3</b>	<b>Т: 59,8</b>	<b>Т: 55</b>	<b>Т: 52</b>		<b>Т: 56</b>	<b>Т: 58,2</b>	<b>Т: 56,1</b>
<b>Количество ночей без просыпаний, %</b>	<b>И: 13,3</b>	<b>И: 22,6</b>	<b>И: 21,8</b>	<b>И: 31,1</b>	<b>н/п</b>	<b>И: 33,7</b>	<b>И: 32,1</b>	<b>И: 27,7</b>
	<b>Т: 6,5</b>	<b>Т: 9,4</b>	<b>Т: 9,0</b>	<b>Т: 14,1</b>		<b>Т: 14,1</b>	<b>Т: 12,0</b>	<b>Т: 11,5</b>
<b>Тяжелые обострения (события/пациента/год)</b>	<b>0,08</b>	<b>0,23</b>	<b>0,19</b>	<b>0,19</b>	<b>0,24</b>	<b>0,24</b>	<b>0,25</b>	<b>0,22</b>

\* 24-часовой период.

† Для недель 0-4 (в течение которых утренние и вечерние дозы будесонида/формотерола оставались неизменными – две ингаляции по 200/6 мкг). И – исходный уровень; Т – на фоне терапии; н/п – не применимо.

эффективными, когда они ингалируются при появлении симптомов, а не профилактически. Такие выводы были основаны на записях в дневниках пациентов о применении лекарственных препаратов в ходе исследований, где изучалась стратегия SMART, однако они не были подтверждены с помощью объективных показателей. Плохой комплаенс пациентов при терапии ингаляционными препаратами является известной проблемой, причем оказалось, что, по крайней мере, в некоторых исследованиях комплаенс не лучше, чем в повседневной клинической практике. Было показано, что пациенты, участвующие в исследованиях, скрывали от исследователей свою недостаточную приверженность назначенной терапии. В первом исследовании (Lung Health Study) у 30% пациентов к концу исследования был обнаружен феномен «демпинга дозы» и субоптимальный комплаенс не выявляли по данным записей в дневниках пациентов или с помощью взвешивания ингалятора. Был доступен электронный мониторинг порошковых ингаляторов, в том числе турбухалера, и имелись доказательные данные, полученные в исследованиях, где проводился такой мониторинг. Например, в исследовании Bosley et al. эта методика использовалась для оценки влияния на комплаенс комбинирования бронходилататора с ИКС. Лечение согласно назначенной схеме принималось только в течение 30-40% периода наблюдения, при отсутствии доказательств того, что комплаенс повышался при добавлении тербуталина к будесониду. Авторы сделали вывод о том, что комплаенс в большей мере зависит от самих пациентов, чем от особенностей применяемых лекарственных препаратов.

В исследованиях, в которых изучалась терапия SMART, включались пациенты с плохо контролируемой астмой при приеме ИКС (с БАДД или без них). В связи с этим возможно, что плохой повседневный контроль симптомов на фоне терапии SMART наряду с явным снижением потребности пациентов в обращениях за медицинской помощью по поводу тяжелых обострений является следствием низкого комплаенса пациентов, которые остаются недостаточно приверженными ежедневной поддерживающей терапии, но прибегают к комбинированной терапии в неотложных случаях для быстрого облегчения состояния при обострениях в качестве самолечения. Необходимы дополнительные исследования, в которых будут использоваться объективные методы мониторинга комплаенса.

### Неразрешенные вопросы

#### Важность восприятия симптомов пациентами

Эффективность стратегии SMART напрямую зависит от того, как применение бронходилататоров соотносится с имеющимся уровнем контроля астмы. Однако известно, что взаимоотношения между этими факторами являются далеко не идеальными. Пациенты часто не используют бронходилататор для купирования симптомов, когда это необходимо; к показателям контроля астмы относятся такие отдельные параметры, как частота возникновения дневных или ночных симптомов и частота применения средств

для купирования этих симптомов. Некоторые пациенты с бронхиальной астмой могут не ощущать сужения дыхательных путей и потребности в применении бронходилататора. Rubinfeld, Pain описали этот феномен сниженного восприятия симптомов, обнаружив, что каждый седьмой их пациент был не способен субъективно ощущать снижение у него объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до <50% от прогнозируемого уровня после провокационной пробы с метахолином. Позже другие исследователи идентифицировали пациентов, которые были «гиперчувствительными» к очень небольшим изменениям про-света дыхательных путей и в связи с этим могли использовать свой бронходилататор слишком часто. На основании этих данных сообщалось о плохой корреляции между измеренным потоком воздуха через дыхательные пути и применением бронходилататора по требованию у пациентов с бронхиальной астмой; преобладали модели чрезмерного и недостаточного использования бронходилататора, и только небольшая часть пациентов применяли бронходилататор адекватно. Некорректное применение бронходилататора было связано с высоким уровнем тревожности по результатам оценки по многоэтапному личностному опроснику университета Миннесоты (Minnesota Multiphasic Personality Inventory). Необходимы дополнительные исследования, чтобы можно было оценить значимость этих проблем для эффективности поддерживающей терапии, основанной на симптомах заболевания.

#### Долгосрочные исходы

В одном из недавних исследований было показано усиление воспалительного процесса в дыхательных путях у пациентов, которые были переведены с обычной поддерживающей терапии фиксированными дозами препаратов (при этом пациенты получали в среднем 804 мкг ИКС в день) на терапию в режиме SMART, при которой они в течение года получали 200/6 мкг будесонида/формотерола дважды в день, плюс ту же комбинацию по требованию для купирования симптомов. У пациентов, получавших терапию SMART, у которых суточная доза будесонида составляла в среднем 604 мкг, статистически значимо увеличилось содержание эозинофилов в биоптатах бронхов по сравнению с исходным уровнем (рис. 2). У пациентов контрольной группы, получавших стандартную поддерживающую терапию будесонидом/формотеролом 800/12 мкг дважды в день и БАДД для купирования симптомов, снизилось количество эозинофилов в мокроте, а в биоптатах достоверно уменьшилось содержание эозинофилов и тучных клеток.

Содержание эозинофилов в мокроте и биоптатах достоверно снизилось на фоне комбинированной терапии в фиксированных дозах, в то время как на фоне применения стратегии SMART отмечалась статистически незначимая тенденция в сторону

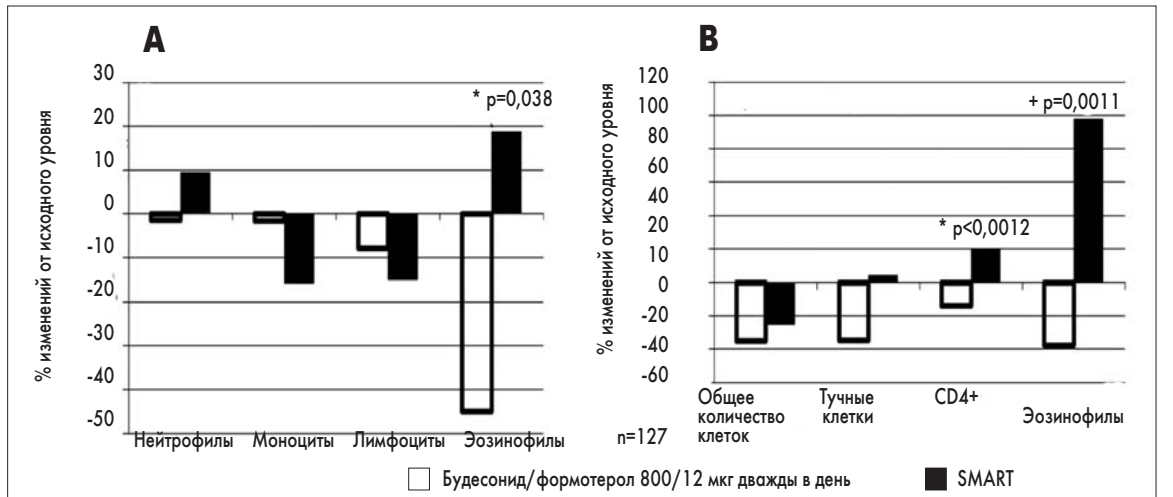


Рис. 2. Изменения клеточного состава мокроты (А) и бронхиальных биоптатов (В) от исходного уровня через год применения SMART-терапии (будесонид/формотерол 200/6 дважды в день, плюс та же комбинация по требованию) или лечения фиксированными дозами (будесонид/формотерол 800/12 дважды в день)

возрастания количества эозинофилов в мокроте и достоверное возрастание количества эозинофилов в биоптатах. Уровни р-величины относятся к сравнениям между группами лечения.

#### Оценка исходов и план действий

Применение стратегии SMART не избавляет от необходимости проводить мониторинг и корректировать схему поддерживающей терапии, как и от потребности планирования действий пациента, которые обеспечивают раннее самолечение тяжелых обострений, требующих применения преднизолона или аналогичного препарата. Однако из доступных в литературе данных по стратегии SMART не ясно, какие результаты лечения наилучшим образом свидетельствуют о необходимости изменения схемы терапии. По протоколу пациенты, у которых применялась терапия в режиме SMART, могли использовать до восьми дополнительных ингаляций будесонида/формотерола в день для купирования симптомов. По всей видимости, если применение этой комбинации по необходимости требуется постоянно, лечение следует расценивать как неадекватное, а схема поддерживающей терапии подлежит коррекции. Однако точный уровень и длительность применения препаратов по необходимости, при которых следует корректировать схему поддерживающей терапии, не известны. В исследовании Vogelmeier et al. было разрешено применение двух различных схем дозирования будесонида/формотерола, но коррекция схемы терапии не была регламентирована протоколом и осуществлялась на усмотрение исследователей.

Все исследования, в которых изучалась терапия SMART, проводились с участием пациентов с неконтролируемой астмой. Потенциальные преимущества этой стратегии при частично контролируемой астме не оценивались, и представляется маловероятным, чтобы этот режим лечения обеспечил какие-либо преимущества у пациентов с контролируемой астмой, которые редко используют бронходилататор по требованию или вообще не прибегают к нему. Действительно, это еще раз подчеркивает противоречивость стратегии SMART; этот режим лечения подразумевает применение препаратов по требованию для купирования

симптомов, однако частое использование этих средств противоречит современному определению контроля астмы.

#### Выводы

Опубликованные в настоящее время результаты двойных слепых исследований продемонстрировали, что применение будесонида/формотерола в режиме SMART является более эффективным, чем монотерапия будесонидом или более низкие дозы будесонида/формотерола, которые назначаются по традиционной схеме лечения. Но все еще не ясно, каким образом терапию SMART можно сопоставить со схемой лечения, при которой рекомендованные действующими руководствами дозы препаратов для комбинированной терапии применяются профилактически, чтобы минимизировать симптомы и избежать потребности в использовании средств для купирования симптомов. В опубликованных исследованиях, в которых изучалась терапия SMART, редко достигался рекомендованный действующими руководствами контроль астмы в отличие от наблюдаемого снижения риска тяжелых обострений. Будущие исследования должны оценить, какие исходы представляются наиболее полезными для принятия решений относительно необходимости коррекции схемы терапии, если астма при такой стратегии остается плохо контролируемой. Результаты, которые указывают на усиление воспалительного процесса в дыхательных путях через год лечения, являются поводом для беспокойства и требуют дополнительных долгосрочных исследований, в которых будут оцениваться воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Включение в исследования только пациентов с плохо контролируемой астмой и недавно перенесенными обострениями в анамнезе, несмотря на терапию обычно эффективными ингаляционными препаратами, может искажать результаты опубликованных исследований, в которых изучалась терапия SMART, и ограничивать их интерполяцию на всю популяцию больных бронхиальной астмой.

Thorax 2010;65:747-752

Список литературы находится в редакции.

Материал публикуется при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн»  
SRTD/10/UA/28.09.2010/3980