

# ОПЫТ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ СИМБИКОРТА В РЕЖИМЕ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов астмы с помощью фиксированной комбинации будесонида и формотерола является эффективным, безопасным и удобным для пациентов методом лечения. Бронхиальная астма у беременных требует применения препаратов с высоким профилем эффективности и безопасности. Приводится клиническое наблюдение многолетнего успешного применения Симбикорта в режиме единого ингалятора, в том числе во время беременности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, беременность, будесонид/формотерол, режим единого ингалятора (SMART).

I.I. VORZHEVA, PhD in medicine, Irkutsk State Medical Postgraduate Education Academy of the Ministry of Health of Russia  
EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF SYMBICORT IN THE REGIME OF A SINGLE INHALER FOR BRONCHIAL ASTHMA, INCLUDING DURING PREGNANCY

A regime of the single inhaler for basic therapy and arresting of asthma with the help of a fixed combination of budesonide and formoterol is an effective, safe and convenient method of treatment for patients. Bronchial asthma in pregnant women requires use of drugs with a high safety and effectiveness profile. A clinical study of the long-term successful use of Symbicort in the regime of a single inhaler, including during pregnancy.

**Keywords:** bronchial asthma, pregnancy, budesonide/formoterol, a single inhaler regime (SMART).

**Б**ронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в большинстве случаев которого требуется постоянная противовоспалительная фармакотерапия. Современные принципы лечения БА изложены в международном программном документе GINA [1], его основные положения учитывались при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [2].

В последних редакциях GINA сформулированы долгосрочные цели терапии БА:

- достижение хорошего контроля симптомов БА и поддержание нормального уровня активности пациента;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.

Учитывая характерное для БА переменное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к лечению, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор терапии и наблюдение ответа на лечение (рис.). Следует подчеркнуть, что в современных руководствах декларируется необходимость достижения контроля БА с использованием минимального эффективного объема терапии с постоянной оценкой как эффективности, так и безопасности лечения [1, 2]. Кроме того, отмечается важность разработки для пациентов индивидуальных письменных планов действия и обучения больных самоведению.

Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей большой арсенал эффективных лекарств для терапии БА, результаты крупных клинических исследований по-прежнему свидетельствуют о недостаточном контроле заболевания у многих больных. Одной из причин неудовлетворительного контроля БА, повышенного риска обострений, в том числе с фатальным исходом, госпитализаций, а также низкого качества жизни является плохая приверженность пациентов к назначенному лечению, которая отмечается у 50% больных [1,3].

Факторы, ассоциированные с низкой приверженностью к базисной (контролирующей) фармакотерапии БА, подразделяют на две группы: непреднамеренные и преднамеренные [1]. К первым относят забывчивость больных, плохое понимание рекомендаций, данных врачом, а также недоступность препаратов, обусловленная их высокой стоимостью. Преднамеренным фактором является самостоятельное прекращение противовоспалительного лечения, т. к. пациенты не видят в нем необходимости, боятся побочных эффектов, а также это может быть связано с культурными, религиозными и социальными аспектами. Кроме того, многие пациенты предпочитают лекарства, быстро дающие субъективное улучшение дыхания и физической работоспособности, именно поэтому нередко больные заменяют противовоспалительные препараты на  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (КДБА).

Одним из современных направлений терапии БА с целью улучшения контроля заболевания и повышения

приверженности к лечению является стратегия использования препаратов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС (будесонид или беклометазон) с формотеролом (быстро и длительно действующим бета-агонистом (ДДБА) в качестве единого ингалятора для базисной и неотложной терапии на ступенях 3–5 (рис.)

### ПРИМЕНЕНИЕ СИМБИКОРТА В РЕЖИМЕ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ БА

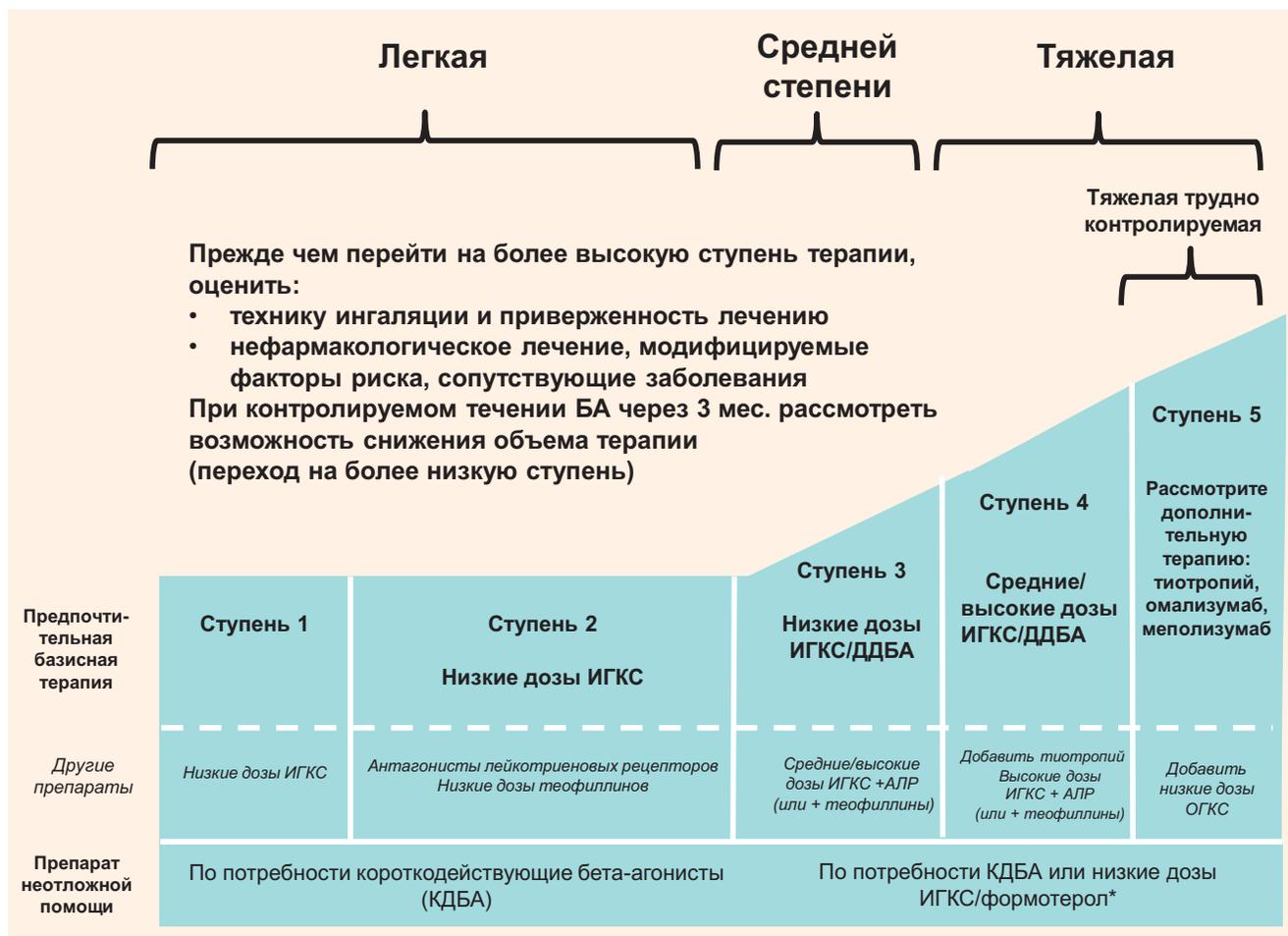
Использование фиксированной комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) для поддерживающей терапии и для купирования симптомов БА называют режимом SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Как известно, при ухудшении состояния больного БА возрастает потребность в КДБА. Замена КДБА (сальбутамола или фенотерола) Симбикортом приводит к тому, что больной не только эффективно устраняет симптомы БА, но и восполняет дефицит ИГКС, на фоне которого обычно и развивается обострение. Таким образом, повышение дозы ИГКС в результате дополнительных ингаляций Симбикорта происходит уже при самых ранних признаках ухудшения. Важно, что используя режим SMART, больной при необходимости может увеличить

суточную дозу ИГКС на непродолжительное время в несколько раз по сравнению с исходной. Входящий в состав Симбикорта формотерол в дозе 4,5 мкг, при ингаляции от 2 до 12 раз в день обладает дозозависимым эффектом, т. е. в более высокой дозе обладает более выраженным бронхорасширяющим действием.

**Учитывая характерное для БА переменное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к лечению, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор терапии и наблюдение ответа на лечение**

Препарат Симбикорт® Турбухалер® для использования в режиме единого ингалятора в дозе 80/4,5 мкг или 160/4,5 мкг будесонида/формотерола зарегистрирован в РФ для пациентов старше 18 лет. Согласно инструкции к препарату в режиме SMART назначают 2 ингаляции Симбикорта в сутки: по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции 1 раз в день только утром или только вечером. Некоторым пациентам может быть назначена поддерживающая доза Симбикорта 160/4,5 мкг по 2 ингаля-

**Рисунок.** Ступенчатая терапия БА по GINA-2016 [1]



ции 2 раза/сутки. При возникновении симптомов необходимо применение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут проводят еще 1 дополнительную ингаляцию, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. У пациентов, которые применяют более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется пересмотр терапии [4].

Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счет быстрого и эффективного увеличения дозы ИГКС. С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях исчезает, благодаря чему суммарная доза ИГКС при режиме SMART оказывается ниже, чем при назначении этих препаратов в постоянной дозе.

**Одним из современных направлений терапии БА с целью улучшения контроля заболевания и повышения приверженности к лечению является стратегия использования препаратов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС с формотеролом в качестве единого ингалятора для базисной и неотложной терапии на ступенях 3–5**

В настоящее время имеется большой объем данных, подтверждающих высокую эффективность и безопасность применения Симбикорта в режиме SMART – это результаты и международных рандомизированных клинических исследований (более 14 тыс. пациентов), и Кокрановского систематического обзора, и обширных исследований в реальной клинической практике (более 22 тыс. пациентов, в т. ч. и в России). Столь впечатляющая доказательная база явилась основанием для создания согласованных рекомендаций Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по применению фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора для терапии больных БА [5]. Так же, как и экспертами GINA, отечественными авторами подчеркивается, что режим SMART не только улучшает текущий контроль БА, но и уменьшает частоту обострений БА у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Показано снижение риска тяжелых обострений БА, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций у пациентов, применяющих Симбикорт в режиме единого ингалятора, в сравнении с высокими дозами фиксированных комбинаций для базисной терапии БА. Еще раз важно отметить, что результаты исследований с разным дизайном свидетельствуют: терапия Симбикортом в режиме SMART позволяет достичь лучших показателей контроля БА при меньшей нагрузке ИГКС, что способствует снижению риска нежелательных лекарственных эффектов.

Кроме того, режим единого ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов повышает приверженность пациента к лечению БА, т. к. является

интуитивно понятным [5]. Так, в исследовании M.R. Partridge и соавт. с участием 3 415 больных БА было показано, что пациенты, которым назначается лечение в виде стабильного дозирования ИГКС или ИГКС/ДДБА, самостоятельно (т. е. без рекомендаций врача) регулируют базисную терапию в зависимости от самочувствия, снижая дозы препаратов при уменьшении симптомов и увеличивая объем терапии при ухудшении состояния [6]. К дополнительным достоинствам режима единого ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов относится облегчение применения лекарств, поскольку не требуется одновременного использования разного типа ингаляторов и потому уменьшается число технических ошибок [1].

Важной проблемой является лечение астмы у беременных, т. к. болезнь негативно влияет на течение беременности и развитие плода: при неконтролируемой БА возрастает частота гестационной гипертензии, преждевременных родов, кесарева сечения, внутриутробной задержки роста и гипотрофии плода. С другой стороны, беременность может ухудшать течение БА: обострение болезни на фоне беременности отмечается с частотой от 35–55 до 73,5%. В свою очередь, именно обострения БА дают наибольшие осложнения беременности; кроме того, показано увеличение частоты малых и больших мальформаций плода, если обострение развивается в первом триместре (не исключается, что врожденные дефекты плода связаны с применением высоких доз СКС). Известно также, что тяжелое течение БА до зачатия нередко определяет дальнейшее прогрессирование заболевания во время беременности [7, 8].

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БА У БЕРЕМЕННЫХ

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, лечение БА у беременных осуществляется по принципу ступенчатой терапии (*рис.*) [1, 2, 7, 8]. При этом большую роль должно играть образование пациенток, т. к. многие из них при наступлении беременности уменьшают объем противоастматической терапии или вообще прекращают лечение. Причины такого решения связаны с отсутствием постоянного врачебного наблюдения и информации о том, что делать, опасениями по поводу безопасности лекарств, а также стремлением использовать «только природные средства» во время беременности.

**Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счет быстрого и эффективного увеличения дозы ИГКС**

При выборе противоастматических препаратов у беременных оценивают соотношение эффективность/безопасность, помня, что наибольшую угрозу для плода представляет неконтролируемое течение БА и гипоксия. Все основные препараты, применяемые для лечения БА на ступенях 1–4, при использовании в рекомендуемых

дозах (рис.) не увеличивают частоту гестационных осложнений [1, 2, 7–9]. При персистирующем течении БА средствами первого ряда являются ИГКС, на ступенях 3–4 при недостаточном эффекте низких/средних доз ИГКС переходят на комбинацию низких или средних доз ИГКС с ДДБА. Среди ИГКС наиболее безопасным для плода признан будесонид (единственный ИГКС, отнесенный к категории В). По данным Шведского регистра, у более 10 000 исходов беременности у пациенток с БА, применявших будесонид, не было выявлено увеличения частоты врожденных пороков развития плода [10].

В то же время в международных и отечественных рекомендациях постулируется, что беременные женщины с БА должны продолжать использовать те ИГКС или ИГКС/ДДБА, которые эффективно контролировали заболевание до беременности, т. к. смена препарата может привести к утрате контроля [1, 2, 7, 8]. Во время беременности не рекомендуется снижение объема эффективной терапии без веских оснований, и вместе с тем есть данные, что высокие дозы ИГКС (> 1 000 мкг в эквиваленте беклометазона) в первом триместре гестации на 63% увеличивают риск мальформаций у плода [8, 9].

Безопасность будесонида и формотерола у беременных показана в ряде исследований [8, 9, 11], в то же время в доступной нам литературе нет данных о терапии Симбикортом в режиме SMART при беременности. В нашей практике имеется опыт лечения беременных с использованием режима SMART. Приводим собственное многолетнее наблюдение применения Симбикорта в режиме единого ингалятора у пациентки с БА, в т. ч. и на фоне 2 беременностей.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Т., 27 лет, обратилась за консультацией в октябре 2007 г. в связи с неконтролируемым течением БА и планируемой беременностью с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Анамнез: с детства страдает круглогодичным аллергическим ринитом (АР) с обострениями в июне-июле, при аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к дерматофагоидным клещам, эпидермису кошки и собаки, пыльце злаковых трав. В подростковом возрасте появились симптомы БА, которая постепенно прогрессировала и на момент обращения имела признаки неконтролируемого течения. Пациентку беспокоили ежедневные приступы 2–3 раза в день, требовавшие применения КДБА, нарушение физической работоспособности, частые ночные эпизоды астмы, постоянная заложенность носа. Базисная терапия БА проводилась Беклазоном 1 000 мкг/сут нерегулярно: при незначительном улучшении пациентка уменьшала дозу и прекращала терапию, т. к. боялась «привыкнуть, стать зависимой», особенно в преддверии ЭКО. Лечение АР – эпизодически, в период наиболее выраженных симптомов антигистаминные препараты без существенного эффекта. Не курит, профессиональных вредностей нет. Несмотря на известную эпидермальную сенсibilизацию, в квартире постоянно живет собака.

При аускультации по всей поверхности легких рассеянные сухие хрипы. Спирометрия: признаки выраженной обратимой бронхиальной обструкции (табл.). Результаты лабораторных исследований: эозинофилы крови 9,5%; общий иммуноглобулин Е 670 МЕ/мл; в анализе мокроты лейкоциты 30–40 в поле зрения, эозинофилов 60%; в риноцитограмме 30% эозинофилов. Рентгенография легких – патологии не выявлено. Назальная эндоскопия: признаки гипертрофии носовых раковин, полипы не обнаружены.

**Показано снижение риска тяжелых обострений БА, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций у пациенток, применяющих Симбикорт в режиме единого ингалятора, в сравнении с высокими дозами фиксированных комбинаций для базисной терапии БА**

Пациентке было рекомендовано: гигиена жилища, расстаться с собакой (отдана родителям), постоянная базисная терапия БА препаратом Пульмикорт Турбухалер 800 мкг/сут (400 мкг 2 р/день), назальный кортикостероид Назонекс по 100 мкг в каждый носовой ход утром, ведение дневника самонаблюдения и пикфлоуметрии.

При повторном визите через 4 нед. отметила незначительное улучшение: уменьшение количества ночных эпизодов БА и заложенности носа, но частота дневных симптомов астмы, потребность в КДБА, снижение физической активности остались в прежнем объеме. По данным пикфлоуметрии вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) до 35%. Была пересмотрена базисная терапия БА, Пульмикорт заменен на Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день, рекомендовано применение КДБА по потребности, продолжение лечения Назонексом.

На 3-м визите в декабре 2007 г. пациентка сообщила о выраженном улучшении состояния: полностью отсутствуют ночные симптомы, дневные эпизоды 3–4 раза в неделю, провоцируются в основном физической нагрузкой или контактом с собакой (при посещении квартиры родителей). Вариабельность ПСВ уменьшилась, но сохранялась в границах 20–25%. С больной была обсуждена возможность перехода на терапию Симбикортом в режиме единого ингалятора, даны соответствующие рекомендации согласно инструкции к препарату [4].

В январе 2008 г. при оценке состояния за последние 4 нед. отметила полное отсутствие ночных симптомов БА и признаков АР. Пациентка сообщила, что дополнительная потребность в Симбикорте для купирования симптомов не более 1–2 раз в неделю (только при контакте с собакой, избежать которого полностью не удастся). Вариабельность ПСВ 17%. Показатели спирометрии в норме (табл.), обратимость ОФВ1 16%. В анализе крови эозинофилов 5%, в риноцитограмме отсутствуют. Рекомендовано продолжать плановую терапию Симбикортом 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза и дополнительно ингалировать по 1 дозе для купирования симптомов. Доза Назонекса снижена до 100 мкг/сут.

В марте 2008 г. в результате ЭКО наступила многоплодная беременность (3 эмбриона), в связи с чем было принято решение о редукции 1 эмбриона. Так как отмечались технические сложности, для этой операции пациентка была направлена в одну из центральных клиник.

**В основе благоприятного течения и исхода беременности у больных БА лежит разработка индивидуального плана ведения, а многолетнее применение Симбикорта в режиме единого ингалятора, в т. ч. и в период беременности, является эффективным и безопасным**

Психосоциальный стресс и длительный перелет на самолете вполне ожидаемо привели к ухудшению в течение БА, что потребовало увеличения дозы Симбикорта до 6–8 ингаляций в сутки в течение 3 дней. Затем после благоприятного исхода редукции эмбриона дополнительная потребность в Симбикорте исчезла и пациентка вернулась к плановой терапии.

В дальнейшем беременность протекала без осложнений, на базисной терапии Симбикортом не было обострения БА, родоразрешение в срок путем планового кесарева сечения по акушерским показаниям (под перидуральной анестезией). Родились два доношенных мальчика без признаков врожденной патологии. В последующем физическое и умственное развитие детей без отклонений, в настоящее время они успешно учатся в школе, занимаются спортом.

Все прошедшие годы до настоящего времени пациентка принимает постоянно Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день и редко (2–3 раза в месяц) дополнительно ингалирует 1–2 дозы. Попытки снижения плановой дозы (1 ингаляция утром и вечером) предпринима-

**Таблица. Показатели спирометрии больной Т. в динамике**

Показатель	Октябрь 2007 г.	Январь 2008 г.	Март 2016 г.
ФЖЕЛ (% должного)	81,1	91,2	107,4
ОФВ1 (% должного)	58,3	81,3	104,3
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,61	0,76	0,82
ΔОФВ1 после КДБА (%), мл	+19%, +270 мл	+16%, +300 мл	+7%, +160 мл

лись при длительных летних выездах на дачу, но при возвращении в город вновь возникает потребность в прежней дозе Симбикорта. Признаков системных и местных побочных эффектов будесонида и формотерола у пациентки не наблюдается, при ежегодной оценке спирометрии показатели стабильно высокие (табл.).

В ноябре 2014 г. в возрасте 35 лет у пациентки диагностирована беременность, наступившая в результате естественного оплодотворения. Беременность протекала без осложнений, на фоне прежней дозы Симбикорта потери контроля и обострения БА не было, потребность в дополнительных ингаляциях как и ранее была невысокой – в пределах 2–3 ингаляций в месяц. В июле 2015 г. родила здоровую доношенную девочку (кесарево сечение под местной анестезией). Последующее наблюдение за ребенком в течение года свидетельствует о нормальном физическом и интеллектуальном развитии.

Таким образом, в основе благоприятного течения и исхода беременности у больных БА лежит разработка индивидуального плана ведения, а многолетнее применение Симбикорта в режиме единого ингалятора, в т. ч. и в период беременности, является эффективным и безопасным.



## ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2016 // <http://www.ginasthma.org>.
- Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2013. [http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma\\_22013.docx](http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma_22013.docx). / Russian Respiratory Society. Federal Clinical Recommendations on Diagnostic and Therapy of Bronchial Asthma. M, 2013. [http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma\\_22013.docx](http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma_22013.docx)
- Nathan RA, Thompson PJ, Price D et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2015, 3: 734-742.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г. / Patient Information Leaflet Symbicort® Turbuhaler® 80/4,5 µg/dosage (dosed powder for inhalations) taking into account changes No.1, 2, 3. Registration certificate П N 013167/01 dated 28/09/2011.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И. с соавт. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*, 2016, 1: 2-15. / Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevsky A.S., Ignatova G.L., Ilyina N.I. et al. Approved recommendations on use of a regime of single inhaler of fixed combination budesonide/formoterol (SMART) in therapy of bronchial asthma patients. *Практическая Пульмонология*, 2016, 1: 2-15.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.*, 2006, 6: 13.
- Лаврова О.В., Дымарская Ю.Р. Бронхиальная астма и беременность. *Практическая пульмонология*, 2015, 4: 2-9. / Lavrova O.V., Dymarskaya Y.R. Bronchial asthma and pregnancy. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2015, 4: 2-9.
- Smy L, Chan AC, Bozzo P, Koren G. Is it safe to use inhaled corticosteroids in pregnancy? *Can Fam Physician.*, 2014, 60: 809-812.
- Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *Journal of Asthma and Allergy*, 2013, 6: 117-125.
- Källén B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2007, 63: 383-388.
- Cossette B, Beauchesne MF, Forget A et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2014, 112: 459-464.