

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В структуре бронхиальной астмы (БА) легкая форма болезни занимает ведущее место – от 50 до 75% больных страдают легкой астмой. Своевременная диагностика заболевания у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни. В настоящей статье обсуждаются вопросы определения тяжести БА, распространенность, бремя и стандартные подходы к терапии легкой БА. Особое внимание уделено новой возможности лечения легкой астмы у взрослых пациентов с помощью комбинированного препарата сальбутамол/беклометазон, представленного в виде дозированного аэрозольного ингалятора и предназначенного для купирования симптомов и постоянного лечения БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых с 18 лет. Применение фиксированной комбинации сальбутамол/беклометазон в режиме «по требованию» у взрослых больных легкой астмой приводит к увеличению времени до первого обострения и снижению числа обострений заболевания, при этом сопровождается минимальной кумулятивной дозой ингаляционного кортикостероида и позволяет преодолеть низкую приверженность пациентов лечению ИГКС.

Ключевые слова: тяжесть астмы, легкая бронхиальная астма, терапия легкой астмы, фиксированная комбинация сальбутамол/беклометазон дипропионат.

N.M. NENASHEVA, DM, Prof.

SBEI APE Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

NEW POSSIBILITIES OF MILD BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

In the bronchial asthma structure the mild form of the disease takes the leading place: from 50 to 75% of patients suffer from mild asthma. Modern diagnostics of disease in these patients and adequate therapy allow preventing the disease progress. This article discusses issues of determination of the bronchial asthma gravity, incidence rate, disease burden and standard approaches to therapy of the mild bronchial asthma. Particular attention is given to a new possibility of therapy of mild asthma in adult patients with the help of the combined drug Salbutamol/Beclomethazone represented in the form of an aerosol inhaler and intended for arrest of symptoms and permanent therapy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults from the age of 18. Use of fixed combination Salbutamol/Beclomethazone in the regime "on demand" in adult patients with mild bronchial asthma leads to increase of the time to the first exacerbation and reduction of the disease exacerbations, at the same time it is accompanied by the minimum cumulative dosage of the inhalation corticosteroid and allows overcoming the low commitment of patients to therapy by inhalation corticosteroids.

Keywords: asthma gravity, mild bronchial asthma, therapy of mild asthma, fixed combination Salbutamol/ Beclomethasone Dipropionate.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 0,2–21% лиц в зависимости от региона мира [1]. В нашей стране распространенность астматических симптомов среди взрослого населения достигает 6,9% [2], а среди детей и подростков – 10% [3]. БА – гетерогенное заболевание как по своей этиологии, так и по тяжести течения. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую БА (табл.) [4]. Наиболее правильная оценка тяжести БА может быть сделана только до начала терапии или какого-либо вмешательства (например, элиминационных мероприятий в отношении специфического аллергена), ибо под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться. В последующем степень тяжести астмы оценивается ретроспективно исходя из объема терапии, необходимой для контроля над симптомами и обострениями. Целесообразно оценивать степень тяжести БА через несколько месяцев после начала базисной терапии для длительного контроля заболева-

ния. Степень тяжести астмы – непостоянная характеристика, она может изменяться с течением времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) или если становятся доступными новые методы терапии БА [5].

Как определить тяжесть БА, когда пациент в течение нескольких месяцев находится на регулярной контролирующей терапии:

■ **Легкая БА** – это астма, которая хорошо контролируется терапией 1-й и 2-й ступеней, т. е. только изолированным применением короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по потребности, или совместно с низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) или антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или кромоны.

■ **Среднетяжелая БА** – это астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, т. е. низкими дозами комбинированных препаратов ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ИГКС/ДДБА).

■ **Тяжелая БА** – это астма, требующая терапии ступени 4 и 5, т. е. высоких доз ИГКС/ДДБА для того, чтобы сохранить контроль, или которая остается неконтролируемой, несмотря на максимальную терапию [5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования распространенности астмы среди населения в целом, специальных исследований, ориентированных на легкую БА, не проводилось. Тем не менее оценка может быть сделана на основании результатов некоторых исследований. В исследовании AIR (Asthma Insights and Reality) [6] больные астмой были классифицированы в соответствии с критериями GINA без учета влияния лечения: 41% из 2803 пациентов, включенных в Западной Европе, страдали от легкой астмы (22% имели интермиттирующую и 19% – легкую персистирующую астму). В одном из исследований экономического бремени астмы, включавшем когорту более чем 150 000 пациентов, 67,1% больных имели легкую БА, 25,5% – среднетяжелую, и 7,4% были классифицированы как больные тяжелой астмой [7]. В исследовании, проведенном в Финляндии, изучали изменения в тяжести и контроле БА в период с 2001 по 2010 г. [8]. В 2001 г. среди 3062 респондентов 90% имели диагностированную врачом БА, в 2010 г. 70% из 1114 респондентов имели подтвержденную врачом БА. В 2001 г. БА была расценена как легкая у 45% больных, среднетяжелая – у 45%, тяжелая – у 10% пациентов, в 2010 г. легкую астму имели 62%, среднюю – 34%, тяжелую – 4% пациентов (рис. 1) [8]. Примечательно, что несмотря на некоторое увеличение распространенности БА в Финляндии, тяжесть заболевания уменьшилась:

Таблица. Классификация БА по степени тяжести клинических проявлений до начала лечения [4]

Интермиттирующая астма
- Симптомы реже 1 раза в неделю - ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного - Обострения кратковременные - Вариабельность ПСВ или ОФВ₁ $< 20\%$ - Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
Легкая персистирующая астма
- Симптомы > 1 раза в неделю, но < 1 раза в день - ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного - Обострения могут влиять на активность и сон - Вариабельность ПСВ или ОФВ₁ $< 20 - 30\%$ - Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
Персистирующая астма средней степени тяжести
- Симптомы каждый день - ОФВ₁ или ПСВ $60 - 80\%$ от должного - Обострения могут влиять на активность и сон - Вариабельность ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$ - Ночные симптомы более 1 раза в неделю - Ежедневное использование КДБА
Тяжелая персистирующая астма
- Симптомы каждый день - ОФВ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должного - Частые обострения - Вариабельность ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$ - Частые ночные симптомы астмы - Ограничение физической активности

Рисунок 1. Изменения в структуре тяжести БА в 2001 и 2010 гг. в Финляндии [8]

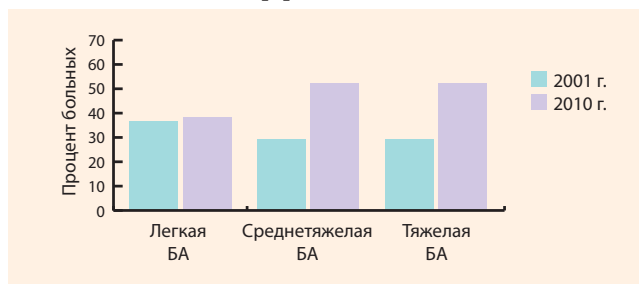
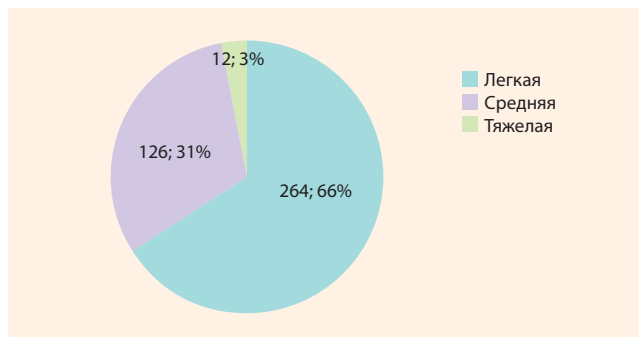


Рисунок 2. Распределение по тяжести 402 взрослых больных (18–75 лет) атопической БА [9]



существенно изменилась пропорция – возросла доля больных легкой и снизилась доля пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА. Объяснение этих изменений лежит в более совершенном подходе к лечению БА, основанном на контроле симптомов и превенции обострений, а также в применении комбинаций ИГКС/ДДБА, которые получали 50% больных, опрошенных в 2010 г. Наше исследование, проведенное среди популяции взрослых больных атопической БА, также демонстрирует доминирование легкой формы заболевания (рис. 2) [9].

Наиболее правильная оценка тяжести БА может быть сделана только до начала терапии или какого-либо вмешательства (например, элиминационных мероприятий в отношении специфического аллергена), ибо под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться

Таким образом, пациенты, страдающие легкой БА, составляют основную долю больных астмой. Анализ результатов исследований свидетельствует, что частота легкой БА колеблется от 50 до 75%, а во всем мире распространенность легкой БА может быть оценена на уровне 3,3% [10].

КОНТРОЛЬ И ОБОСТРЕНИЯ ПРИ ЛЕГКОЙ АСТМЕ

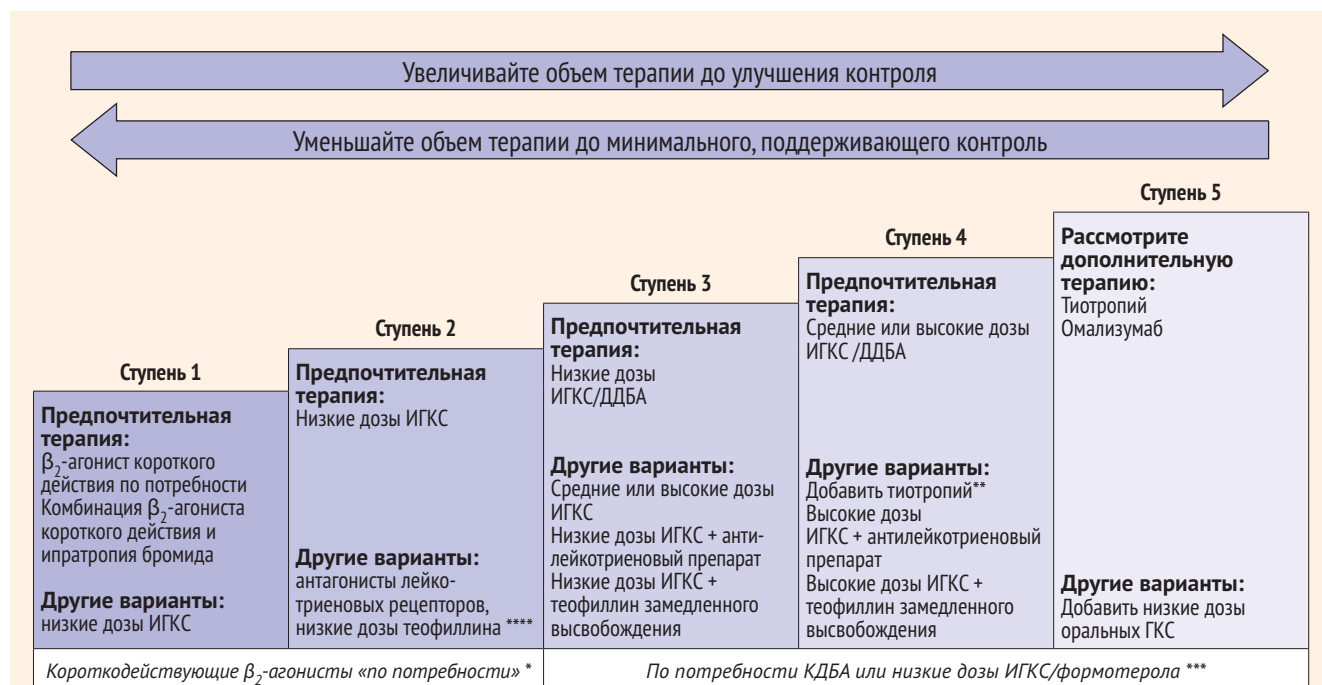
Легкая БА может быть интермиттирующей, когда дневные симптомы возникают редко (реже 1 раза в неделю),

другие симптомы отсутствуют, функциональные показатели легких нормальные. Персистирующая легкая БА отличается от интермиттирующей частотой дневных симптомов (чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день). Пациенты с легкой БА, как правило, не обеспокоены ночными пробуждениями и имеют нормальный уровень повседневной активности, однако понятие текущего контроля и риска будущих обострений крайне важно для всех больных БА. В упоминавшемся выше исследовании AIR [6] 55% пациентов с интермиттирующей БА утверждали, что полностью контролируются, 36% имели хороший контроль, и 9% плохо контролировали свою астму, по сравнению с 21, 56 и 23% соответственно в случае легкой персистирующей БА. Только 30% пациентов с легкой персистирующей БА находились на ежедневной поддерживающей терапии.

Больные легкой БА могут быть более склонны к низкой приверженности лечению, они скорее готовы принять и смириться с легкими проявлениями астмы, им трудно понять, что постоянная базисная терапия направлена не только на контроль текущих симптомов, но и на профилактику обострений БА. Ибо обострения БА, в т. ч. фатальные, могут развиваться не только у больных тяжелой и среднетяжелой БА, но и у пациентов с легкой астмой. В частности, в ретроспективном исследовании смертельных случаев астмы в Австралии среди детей и подростков более 1/3 больных БА, которые умерли от

острого приступа астмы, были классифицированы как имевшие легкую БА [11]. Телефонный опрос, в котором выяснялось, какова заболеваемость в зависимости от степени тяжести, включивший 1788 больных БА старше 16 лет (2/3 – с легкой БА), обнаружил, что 3,6% больных легкой БА были госпитализированы по поводу обострения БА в течение предыдущего года и, соответственно, 16,1 и 28,4% пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА обращались в отделение неотложной помощи в течение того же периода [12]. В исследовании, проведенном Salmeron и соавт. [13], анализ 4087 случаев экстренной госпитализации при обострении астмы выявил, что 30% пациентов могли бы быть рассмотрены как имевшие легкую БА (менее чем 1 симптом в неделю в течение 3 предыдущих месяцев), и 53% больных были без терапии ИГКС. В исследовании Mitchell и др. [14] были проанализированы три популяции больных БА: с околофатальным обострением БА, требовавшие экстренной госпитализации по поводу обострения БА и амбулаторные больные. 37% из 197 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи по поводу обострения БА, были квалифицированы как пациенты с легкой БА. Французское исследование показало, что среди 169 пациентов, которые были экстренно госпитализированы по поводу БА, интермиттирующий вариант болезни был классифицирован почти в 30% случаев, а легкий персистирующий – в 20% [15]. Наконец,

Рисунок 3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы



* Регулярное назначение β_2 -агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется при отсутствии регулярной терапии ИГКС.

** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет, уже получающих ИГКС и ДДБА, у которых не достигается контроль заболевания при лечении по крайней мере ИГКС или ИГКС/ДДБА.

*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т. е. в режиме единого ингалятора (данный режим одобрен только для лиц старше 18 лет).

**** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован, и предпочтительна ступень 3 – средние дозы ИГКС.

совсем недавний анализ 195 случаев смертельных исходов от БА у пациентов разного возраста (от 4 до 97 лет), произошедших с 02.2012 по 01.2013 г., проведенный Королевским колледжем врачей Великобритании (Royal College of Physicians) и опубликованный на одноименном сайте, показал, что 10% больных имели легкую БА [16].

Пациенты с легкой БА, как правило, не обеспокоены ночными пробуждениями и имеют нормальный уровень повседневной активности, однако понятие текущего контроля и риска будущих обострений крайне важно для всех больных БА

Таким образом, в силу вариабельного течения БА даже у пациентов с легкой астмой могут развиваться тяжелые обострения. Безусловно, некоторые тяжелые обострения у больного легкой БА могут быть случайностью без каких-либо последствий, тогда как другие могут привести к изменению течения, утяжелению астмы. В любом случае развитие тяжелого обострения у пациента требует пересмотра терапии для длительного контроля заболевания.

СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СОГЛАСНО НАЦИОНАЛЬНЫМ И МЕЖДУНАРОДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Ступенчатая терапия составляет основу фармакотерапии БА (рис. 3) [17]. Итак, как уже говорилось выше, пациенты с легкой БА – это больные, достигающие и поддерживающие контроль в результате лечения по ступени 1 и 2. Предпочтительный выбор лечения на ступени 1 – КДБА по потребности. КДБА высокоэффективны для быстрого облегчения симптомов БА (категория доказательности А), однако этот вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (< 2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности, не отмечающих ночных симптомов и имеющих нормальную функцию легких. Более частые симптомы БА или наличие факторов риска обострения, таких как сниженный ОФВ₁ <80% от лучшего персонального или должного, или обострение в предшествующие 12 месяцев, указывает на необходимость регулярной контролирующей терапии (категория доказательности В). Другие варианты лечения на этой ступени – регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности должна быть рассмотрена прежде всего для пациентов с риском обострений (категория доказательности В) [5, 17]. На 2-й ступени предпочтительным выбором является регулярное применение низких доз ИГКС плюс КДБА по потребности. Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (категория доказательности А) [5, 17]. Другие варианты терапии на этой ступени включают прежде всего применение антагонистов лейко-

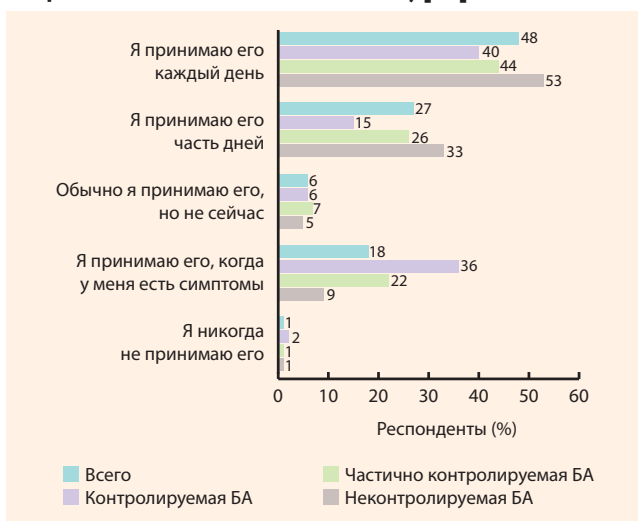
триеновых рецепторов, однако они менее эффективны, чем ИГКС (категория доказательности А). Антилейкотриеновые препараты могут применяться в качестве начальной контролирующей терапии у некоторых пациентов, которые не могут или не хотят применять ИГКС; у пациентов, отмечающих выраженные побочные эффекты от ИГКС, или у больных с сопутствующим аллергическим ринитом (категория доказательности В).

Теofilлины замедленного высвобождения имеют слабую эффективность при БА (категория доказательности В) и высокую частоту побочных эффектов, которые при применении высоких доз могут быть жизнеугрожающими [5, 17].

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ИЛИ ПОСТОЯННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ?

Хотя современные руководства рекомендуют ежедневное использование низких доз ИГКС при легкой БА, соблюдение регулярной ИГКС-терапии пациентами, страдающими легкой формой заболевания, вызывает серьезную озабоченность, связанную с низкой приверженностью регулярному лечению при отсутствии постоянных симптомов. В Европейском онлайн-исследовании [18] оценили применение препаратов (ингаляторов) для контроля симптомов, которые были назначены 3481 пациенту с БА, из которых 620 имели контролируемую БА, 1171 – частично контролируемую и 1690 – неконтролируемую БА. Как показали результаты, лишь 48% пациентов принимают контролирующие препараты каждый день, 27% больных – часть дней, а 18% – только когда у них отмечаются симптомы, при этом среди больных с контролируемой БА таковых оказалось 36% (рис. 4).

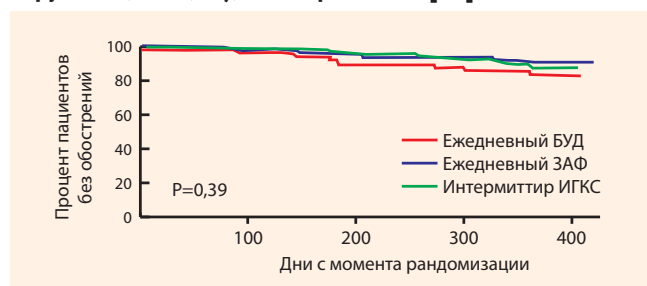
Рисунок 4. Применение препаратов (ингаляторов) для контроля симптомов БА: ответ на вопрос «Какое положение лучше всего определяет, как Вы применяете Ваш препарат для регулярного лечения БА?» (результаты Европейского онлайн-исследования) [18]



Среди причин низкой приверженности препарату для контроля симптомов БА респонденты чаще всего отмечали отсутствие необходимости в его приеме (50% больных) или забывчивость (18% больных). В другом исследовании показано, что симптомы астмы являются мотивацией для приема препаратов, в т. ч. для длительного контроля, у 55,4% больных [19].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (ИМРАСТ) сравнили эффективность интермиттирующего короткого курса ИГКС, основанного на симптомах, с ежедневным применением будесонида или антилейкотриенового препарата зафирлукаста (ЗАФ) у 225 больных легкой персистирующей БА на протяжении 1 года лечения [20]. Первичной точкой эффективности являлась утренняя ПСВ (пиковая скорость выдоха), другие оценки эффективности включали: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), частоту обострений, контроль БА, дни без симптомов астмы и качество жизни. При появлении симптомов, согласно плану действия при БА, который выдали пациентам, они принимали «открытый» будесонид 800 мкг 2 р/сут на протяжении 10 дней или преднизолон 0,5 мг/кг веса пациента в течение 5 дней, если симптомы БА ухудшались. В исследовании отмечалась высокая приверженность лечению – около 90% во всех группах. В результате все три режима лечения привели к одинаковому увеличению утренней ПСВ (от 7,1 до 8,3%; примерно 32 л/мин; $P = 0,90$) и к аналогичным показателям обострений ($P = 0,24$), даже при учете, что группа пациентов прерывистого лечения ИГКС принимала будесонид в среднем только половину недели за 1 год (рис. 5). Вместе с тем, по сравнению с интермиттирующей терапией ИГКС или ежедневным лечением зафирлукастом, ежедневная терапия ИГКС приводила к большему улучшению предбронходилатационного ОФВ₁ ($P = 0,005$), бронхиальной реактивности ($p < 0,001$), процента эозинофилов в мокроте ($P = 0,007$), уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ($P = 0,006$), показателей контроля астмы ($p < 0,001$), а также количества бессимптомных дней ($P = 0,03$), но не в постбронходилатационном ОФВ₁ ($P = 0,29$) или в качестве жизни ($P = 0,18$). Было отмечено, что постоянная терапия зафирлукастом существенно не отличается от интермиттирующего лечения ИГКС в отношении любого измеряемого исхода. Исследователи делают заключение, что интермиттиру-

Рисунок 5. Время до первого обострения БА при разных режимах лечения легкой БА (не отмечено разницы между группами, $P = 0,39$), адаптировано из [20]



щий курс ИГКС или оральных ГКС, применяемых, когда симптомы беспокоят, может быть рассмотрен для взрослых пациентов с легкой персистирующей БА. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы оценить возможность рекомендовать этот подход для применения в клинической практике.

Больные легкой БА могут быть более склонны к низкой приверженности лечению, они скорее готовы принять и смириться с легкими проявлениями астмы, им трудно понять, что постоянная базисная терапия направлена не только на контроль текущих симптомов, но и на профилактику обострений БА

В другом слепом рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с легкой и среднетяжелой БА, было показано, что частота эпизодов клинического ухудшения астмы, т. е. неэффективности лечения у пациентов, получавших низкие дозы ИГКС (беклометазона) только в случаях, когда они принимали КДБА для облегчения симптомов БА, была не выше по сравнению с пациентами, которые получали постоянную терапию ИГКС, доза которых регулировалась на основании оценки врача (оценивались симптомы, потребность в КДБА, легочная функция), а также по сравнению с пациентами, у которых доза ИГКС регулировалась на основании оценки биомаркеров (оксид азота в выдыхаемом воздухе) [21]. Закономерно, что дозы ИГКС были значительно ниже в группе пациентов, получавших лечение в соответствии со стратегией, основанной на симптомах.

Безусловно, стратегия регулирования дозы препаратов для длительного контроля БА на основании оценки врача является стандартом лечения, однако она не совершенна. Недостатками этого подхода являются его сложность и временной интервал между вариациями контроля астмы и корректировкой дозы ИГКС. То же самое относится и к стратегии подбора терапии на основании биомаркеров (эозинофилов в мокроте, оксида азота в выдыхаемом воздухе или оценке бронхиальной гиперреактивности в метахолиновом тесте), которые к тому же имеют ограниченное применение в обычной клинической практике. Стратегии лечения БА на основании симптомов являются привлекательными, поскольку они просты и понятны для пациентов, отвечают их нуждам, расширяют их возможности и могут улучшить приверженность лечению. Для этих стратегий целесообразно применять комбинированные препараты, содержащие бронходилататор (КДБА или ДДБА с быстрым бронхолитическим эффектом) и ИГКС в виде фиксированной комбинации, доставляемой с помощью дозированного ингалятора. Такая комбинация, применяемая при возникновении симптомов БА, может быть особенно полезна при легкой БА, ибо использование только КДБА, особенно чрезмерное, связано с определенными рисками (усугубление воспаления, повышение

бронхиальной гиперреактивности, риска обострения и смертельного исхода) [22]. Хорошо известен и успешно применяется для лечения среднетяжелой и тяжелой БА, требующей терапии, соответствующей 3–4 ступеням, режим единого ингалятора, когда фиксированная комбинация ИГКС/формотерол назначается и для постоянного базисной терапии (утром и вечером), и для купирования симптомов. Режим единого ингалятора одобрен только для двух фиксированных комбинаций: БУД/ФОР (Симбикорт®) и БДП/ФОР (Фостер®). Но для лечения легкой БА этот режим не применяется, и до последнего времени существовали ограниченные возможности терапии легкой БА с помощью монотерапии ИГКС или АЛП постоянно или курсами при сезонных проявлениях БА. Однако в настоящее время ситуация изменилась.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА САБАКОМБ®

Недавно в нашей стране зарегистрирован препарат СабаКомб® (регистрационное удостоверение ЛП-003541 от 29.03.2016), представляющий собой фиксированную комбинацию β_2 -агониста короткого действия салбутамола (САЛ) и ИГКС беклометазона дипропионата (БДП). Препарат выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в дозе 250/100 мкг (БДП – 250 мкг и САЛ – 100 мкг), 200 доз в баллончике, предназначен для купирования симптомов и постоянного лечения БА и ХОБЛ у взрослых с 18 лет [23].

Противопоказания к применению препарата традиционны и включают: повышенную чувствительность к компонентам препарата, туберкулез, вирусные инфекции, детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания [23]. Рекомендации по дозированию препарата СабаКомб® следующие:

- Для поддерживающей терапии СабаКомб® назначают по 1 или 2 дозы по 250/100 мкг 2 р/сут.
- Для купирования симптомов БА препарат СабаКомб® назначают по 1 или 2 дозы по 250/100 мкг.

■ Максимально за 1 раз можно проводить ингаляцию 2-х доз аэрозоля, а ингаляции последующих доз должны проводиться с не менее чем 4-часовым интервалом.

■ При необходимости доза препарата может быть увеличена суммарно до 8 ингаляций по 250/100 мкг/сут.

Эффективность фиксированной комбинации салбутамола и БДП при лечении легкой БА доказана в двойном слепом, двойном маскированном рандомизированном исследовании [24]. В это 6-месячное исследование были включены 455 взрослых больных легкой БА, которые были рандомизированы в 4 группы с разными режимами лечения. 1-я группа пациентов получала фиксированную комбинацию САЛ/БДП 100/250 мкг в режиме «по потребности», т. е. только при симптомах БА, и ингалятор-плацебо 2 р/сут; 2-я группа – плацебо 2 р/сут + САЛ «по потребности» при симптомах БА; 3-я группа получала БДП 250 мкг 2 р/сут и САЛ «по потребности»; 4-я группа пациентов получала фиксированную комбинацию САЛ/БДП 100/250 мкг 2 р/сут и САЛ «по потребности» при симптомах БА (рис. 6). Первичной точкой эффективности была утренняя ПСВ (среднее значение), измеренная в течение 23–24 нед. лечения. Вторичные точки оценки эффективности включали другие параметры функции легких, симптомы БА, число и тяжесть обострений БА.

В результате исследования утренняя ПСВ в течение 2-х последних недель 6-месячного лечения была выше ($P = 0,04$), а число обострений за 6 мес. – ниже ($P = 0,002$) у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ/БДП в режиме «по требованию», по сравнению с пациентами, получавшими только САЛ в режиме «по требованию», при этом эффекты комбинированной терапии САЛ/БДП, применявшейся при симптомах, не отличались значимо от эффектов регулярной терапии БДП или регулярной терапии САЛ/БДП (рис. 7). В частности, ОФВ₁ и ФЖЕЛ также были выше у больных, получавших комбинированный препарат САЛ/БДП при возникновении симптомов БА, по сравнению с пациентами, которые пользовались САЛ для купирования симптомов, а значительных различий в этих показателях между группами больных, регулярно применявших БДП или

Рисунок 6. Дизайн исследования (адаптировано из [24])

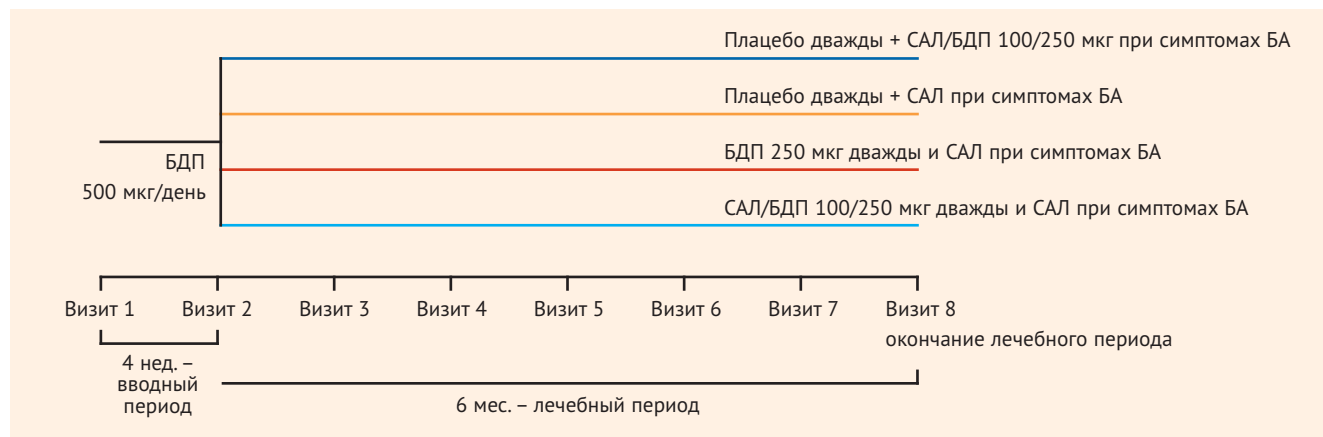
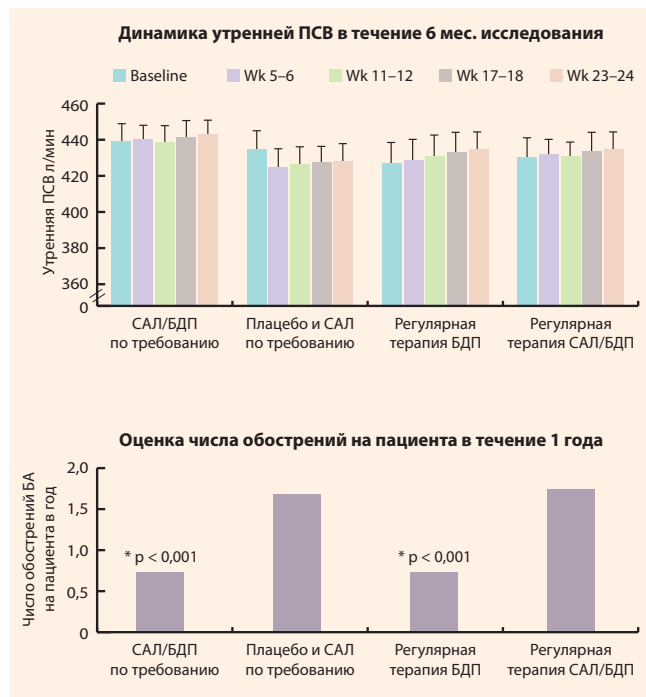


Рисунок 7. Динамика утренней ПСВ и число обострений у больных легкой БА, получавших разные режимы терапии (адаптировано из [24])



САЛ/БДП, не было отмечено. Что касается симптомов БА, то, по сравнению с базальным периодом, процент дней без симптомов БА повысился значительно у больных всех групп, за исключением пациентов, получающих сальбутамол «по потребности», у которых существенно возросло число ночных пробуждений из-за астматических симптомов. В процессе исследования было зафиксировано 237 обострений, из которых лишь 17 были тяжелыми (тяжелое обострение определяли как снижение утренней ПСВ более чем на 30% от базального уровня в течение 2-х последовательных дней или потребность в препаратах для купирования симптомов

Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (категория доказательности A)

более 8 ингаляций в день на протяжении 3-х дней, или необходимость в оральных ГКС). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию по потребности, было отмечено 38 нетяжелых обострений (пробуждение ночью из-за симптомов БА или снижение утренней ПСВ на 20% ниже базального уровня, или применение более 3-х ингаляций препаратов для купирования симптомов), в группе пациентов, получавших лишь САЛ, число обострений было существенно выше – 83, включая 10 тяже-

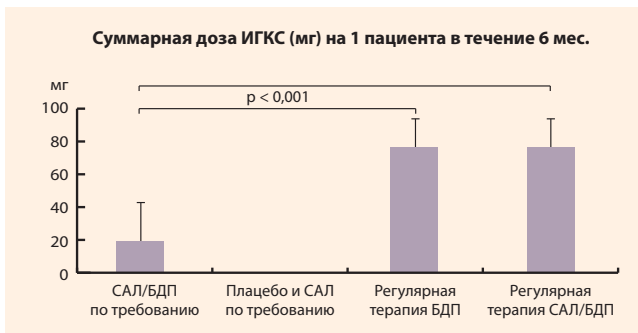
лых; 33 обострения, включая 4 тяжелых, было отмечено у больных, получавших регулярно БДП, и 83, в т. ч. 3 тяжелых, – у пациентов, находящихся на регулярном лечении САЛ/БДП.

Таким образом, процент пациентов, отметивших по крайней мере 1 обострение БА, был существенно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию САЛ/БДП «по потребности», и в группе регулярного лечения БДП, по сравнению с группами больных, получавших КДБА сальбутамол при возникновении симптомов, а также регулярную терапию комбинацией САЛ/БДП.

Кумулятивная доза ИГКС (БДП) была существенно ниже в группе пациентов, лечившихся САЛ/БДП «по требованию» ($18,4 \pm 25,25$ мг), по сравнению с регулярным применением САЛ/БДП ($77,07 \pm 17,55$ мг) БДП и регулярным лечением БДП ($76,97 \pm 17,35$), $p < 0,001$ для обоих сравнений (рис. 8). В ходе исследования отмечена низкая частота нежелательных побочных эффектов, которые не различались между лечебными группами.

Данное исследование продемонстрировало, что пациенты с легкой персистирующей БА не обязательно должны постоянно применять ИГКС, они могут успешно пользоваться комбинированным препаратом КДБА и ИГКС только при возникновении симптомов. Кроме этого, результаты исследования еще раз показали, что больные, применявшие только КДБА для купирования симптомов, имеют более частые ночные симптомы и обострения БА.

Рисунок 8. Кумулятивная доза ИГКС при различных режимах лечения (адаптировано из [24])



Исследователи делают заключение, что у пациентов с легкой персистирующей БА стратегия симптоматического применения ИГКС (БДП 250 мкг) совместно с сальбутамол (100 мкг) в одном ингаляторе является столь же эффективной, как и регулярное применение БДП 250 мкг 2 р/сут, при этом сопровождается меньшей кумулятивной дозой ИГКС за 6 мес. лечения.

Таким образом, применение фиксированной комбинации БДП + сальбутамол (СабаКомб®)

- подходит для поддерживающей терапии и для купирования симптомов легкой БА у лиц старше 18 лет;
- пациенты получают препарат, купирующий симптомы, и одновременно противовоспалительный препарат, воздействующий на воспаление, вызывающее развитие симптомов;

- приводит к увеличению времени до первого обострения и снижению числа обострений БА;
- сопровождается минимальной кумулятивной дозой ИГКС при применении «по требованию»;
- позволяет преодолеть низкую приверженность пациентов лечению ИГКС.

Как показали результаты, лишь 48% пациентов принимают контролирующие препараты каждый день, 27% больных – часть дней, а 18% – только когда у них отмечаются симптомы, при этом среди больных с контролируемой БА таковых оказалось 36%

В заключение хочется еще раз отметить, что легкая БА – наиболее частая форма заболевания, которая может успешно контролироваться, однако в нашей стране

по-прежнему существует проблема плохой осведомленности населения о симптомах БА и низкого уровня выявляемости заболевания врачами общей практики в учреждениях здравоохранения. Одной из причин гиподиагностики БА является недооценка легких и редких эпизодов БА, что приводит к поздней постановке диагноза, когда имеет место уже среднетяжелое или тяжелое течение болезни. Как показывает практика, среди больных, наблюдаемых в поликлиниках, преобладает БА среднетяжелого и тяжелого течения. Однако в структуре заболеваемости БА легкая форма болезни занимает ведущее место – от 50 до 75% больных страдают легкой БА. Своевременная диагностика астмы у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни, а знание распространенности заболевания среди популяции помогает определить потребность в медицинских ресурсах, рационально планировать использование лекарственных средств, провести экономическое обоснование затрат.



ЛИТЕРАТУРА

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 2012. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204.
- Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation *International Journal of COPD* 2014, 9: 963–974.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», IV издание. М., 2012. 182 с.
- GINA 2008, www.ginasthma.org.
- GINA 2016, www.ginasthma.org.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 40–47.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010, 17(2): 74–80.
- Kauppi P, Peura S, Salimäki J, Järvenpää S, Linna M, Hahtela T. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001–2010. *Asia Pac Allergy*, 2015 Jan, 5(1): 32–39.
- Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых. *Российский аллергологический журнал*, 2009, 4: 12–17.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, De Blic J, Delacourt C et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007, 62(6): 591–604.
- Robertson CF, Rubinfield AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol.*, 1992, 13(2): 95–100.
- Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, Grant E, Lozano P, Janson SL et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1044–1049.
- Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358: 629–635.
- Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*, 2002, 121: 1407–1413.
- Saillly JC, Lenne X, Berceiz C, Lebrun T, Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Costs of hospitalization for severe acute asthma of patients not treated according to guidelines and recommendations French prospective study of 169 cases. *Eur J Health Econ*, 2005, 6: 94–101.
- Why Asthma still kills. The National Review of Asthma Deaths. 2014. www.rcpiondon.ac.uk.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016 www.pulmonology.ru.
- Price D, Fletcher M, Thys van der Molen. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2014, 12 (24): 14009. Epub 2014 Jun 12.
- Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J*, 2011, 20: 315–323.
- Boushey H., Sorkness C, King T, Sullivan S, et al. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1519–1528.
- Calhoun W, Ameredes B, King T, Icitovic N, Bleecker E, Castro M et al. Comparison of Physician-, Biomarker-, and Symptom-Based Strategies for Adjustment of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adults With Asthma. The BASALT Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2012, 308(10): 987–997. DOI:10.1001/2012.jama.10893.
- Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax*, 1993 Feb, 48(2): 134–138.
- Инструкция для применения препарата СабакКомб®.
- Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2040–2052.

СабаКомб®

Сальбутамол

Беклометазон



**Для поддерживающей терапии и купирования
симптомов легкой бронхиальной астмы²**

Двойное действие:
купирование симптомов
и уменьшение
выраженности воспаления¹

**Увеличение времени
до первого обострения
и снижение их числа¹**

**Минимальная
кумулятивная доза
ИГКС при назначении
«по требованию»¹**

**Улучшение
приверженности
пациентов
к терапии²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. **Состав:** в одной дозе препарата содержится: беклометазона дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. **Показания к применению:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»:
127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж,
БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ