ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 16, №3

2017

УДК 616.23+616.24

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА SMART У ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ОБЗОР)

© Денисова А.Р.
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Контроль заболевания включает в себя снижение частоты обострений и частоты госпитализаций или полное их отсутствие, нормализацию показателей функции внешнего дыхания на фоне правильно подобранной базисной (противовоспалительной) терапии. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) обладают высокой клинической эффективностью у детей всех возрастных групп благодаря противовоспалительной активности, воздействуя на основу заболевания. Данная статья посвящена возможности лечения бронхиальной астмы с помощью фиксированной комбинации будесонида и формотерола, применяемой в режиме единого ингалятора – технология SMART.

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

THE APPLICATION POSSIBILITIES OF SMART IN ADOLESCENTS WITH ASTHMA

Denisova A.R.
First MSMU n. a. I. M. Sechenov of Ministry of Healthcare, Moscow

Abstract

Bronchial asthma (BA) is a chronic inflammatory disease of the Airways. Disease control involves reducing the frequency of exacerbations and frequency of hospitalizations or complete lack thereof, normalization of indicators of external respiration function on the background of properly selected basis (anti-inflammatory) therapy. Inhaled glucocorticosteroids (IGCs) have high clinical efficacy in children of all age groups due to anti-inflammatory activity, acting on the basis of the disease. This article focuses on the possibility of treating asthma with fixed-combination budesonide and formoterol used in the single inhaler – SMART technology.

Keywords: bronchial asthma, the single inhaler (SMART), budesonide/formoterol

Введение

Впервые упоминание об астме найдено в папирусе середины XVI в. до н.э. Этот документ представляет собой медицинскую энциклопедию древних времен. В нем содержится более 900 прописей лекарств от различных заболеваний. Описание симптомов астмы и сам термин астмы появился в трудах Гомера и Гиппократа. Именно Гиппократ впервые подробно описал не только приступ болезни, но и сделал попытку разобраться в механизмах развития астмы и предложил лечить удушье посредством вдыхания дыма, который образуется при сжигании «травы Эфедры» (аналог эфедрина). На протяжении веков различными учеными изучалась этиология, патогенез, предлагались различные алгоритмы терапии бронхиальной астмы. Проблема бронхиальной астмы (БА) чрезвычайно актуальна и в наши дни. В настоящее время БА рассматривается как «хроническое воспалительное заболевание, связанное с приходящей и изменяющей по своей выраженности обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов, проявляющимся повторяющимися эпизодами хрипов, кашля, одышки чувством стеснения в груди …» [1].

Учитывая особенности течения бронхиальной астмы в детском возрасте, в настоящее время разработан целый ряд международных документов, посвященных проблемам педиатрической астмы. Это Консенсус по бронхиальной астме у детей PRACTALL (Practical Allergology, 2008), Международный консенсус по педиатрической астме ICON (International consensus on pediatric asthma, 2012) [1,2]. В 2013 г. EAACI был подготовлен глобальный атлас астмы (Global Atlas of

Asthma), отражающий аспекты профилактики и контроля БА, в том числе у детей [3]; в январе 2017 года вышло 5-е издание Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика [6].

Целью лечения астмы у детей является достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов и осложнений терапии [4,5]. Для достижения и поддержания хорошего контроля болезни подбирается адекватная базисная терапия. Она назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного и корректируется в зависимости от достигаемого эффекта.

К препаратам базисной терапии относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛРТ), ИГКС и комбинации с бета-2 агонистами длительного действия или с АЛРТ, кромоны, теофиллины, анти IgE препараты и системные глюкокортикостероиды. Наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Аргументами для раннего назначения ИГКС при БА являются: наличие воспаления слизистой оболочки дыхательных путей даже на самых ранних стадиях БА; наибольшая эффективность ИГКС как противовоспалительных препаратов; способность ИГКС предотвращать прогрессирующее снижение функциональных легочных показателей, которое возникает у пациентов с БА с течением времени [7].

Во всех существующих на сегодняшний день основополагающих руководствах по лечению бронхиальной астмы у детей разных возрастов и у взрослых принципы лекарственной терапии основаны на ступенчатом подходе. Он подразумевает подбор препаратов в дозировке, соответствующей степени выраженности клинических симптомов заболевания, категории риска обострений, уровня контроля БА. После достижения и поддержания контроля БА не менее чем в течение 3-х месяцев, объем базисной терапии снижают (ступень вниз), а если контроль достичь не удается, соответственно увеличивают.

В последних редакциях GINA начиная с 2014 года, при назначении фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА (с третьей ступени), предлагаются два варианта: постоянная базисная терапия комбинированным препаратом ИГКС/КДБА и применение бета-2 агонистов короткого действия (КДБА) по потребности или режим единого ингалятора – когда в случае необходимости пациентом, вместо КДБА используется дополнительная доза той же комбинации ИГКС/ДДБА. Эта схема правомочна только для фиксированной комбинации будесонид/формотерол и беклометазон/формотерол.

В редакции GINA 2016 года отмечается, что на фоне терапии в режиме единого ингалятора комбинации ИГКС/формотерол для взрослых и детей с наличием факторов риска, значительно уменьшает количество обострений и обеспечивает сходные уровни контроля астмы при более низких дозах ИГКС, сравнительно с терапией фиксированными дозами комбинации ИГКС/ДДБА или монотерапии средними или высокими дозами ИГКС с применением КДБА по потребности (уровень доказательности А) [8-11].

В основе комбинированной терапии ИГКС и ДДБА лежит синергизм этих лекарственных средств. Ингаляционные глюкокортикоиды увеличивают синтез бета-2 рецепторов, тем самым обеспечивая высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность бета-2 рецепторов. В свою очередь, ДДБА активируют ГКС рецепторы, при этом для активации рецепторов в присутствии ДДБА требуются более низкие дозы ИГКС. [12,13, 14]. Из всех ИГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Кроме того, молекула будесонида обладает способностью образовывать неактивные конъюгаты с жирными кислотами, что позволяет пролонгировать его действие до 24 часов [15,16]. Будесонид имеет установленный профиль безопасности при беременности, не влияет на окончательный рост детей при длительном применении, не приводит к остеопорозу, не влияет на функцию коры надпочечников [17,18,19].

С 6-ти летнего возраста доказана высокая эффективность комбинации будесонида (ИГКС) и формотерола (ДДБА), которая реализуется за счет синергизма двух компонентов ИГКС и ДДБА [18,19]. Формотерол обладает средней липофильностью. Он быстро диффундирует к рецептору (быстрое начало действия) и также диффундирует в липидный слой клеточной мембраны, откуда выделяется в течение длительного времени, активируя бета-2 рецептор. Таким образом, у формотерола быстрое начало и длительное действие. Он не маскирует воспаление в дыхательных путях, позволяя назначить соответствующую терапию глюкокортикостероидами [20].

На сегодняшний день наибольшее количество клинических исследований посвящено изучению эффективности и безопасности режима единого ингалятора в отношении ингалятора будесонид/формотерол (симбикорт) в режиме SMART. Этот режим рекомендован руководствами по БА Европейского респираторного общества, респираторных обществ Великобритании, Канады, Австралии, Дании, Финляндии и Норвегии. В настоящее время насчитывается 13 контролируемых исследований, в которых участвовало более 21 тысячи пациентов. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что режим SMART обеспечивает хороший контроль БА, значимо сокращает вероятность обострения и минимизирует как общий объем получаемой терапии, так и необходимость применения системных стероидов [14]. Эксперты GINA отмечают, что этот режим дозирования является терапией первой линии для пациентов, которым требуется объем терапии 3-4 ступени, и у которых имеется в анамнезе более 1 обострения за последний год (уровень доказательности А) [5]. Эффективность SMART терапии обусловлена тем, что выраженность симптомов при БА может изменяться в течение короткого временного промежутка, в связи с воздействием провоцирующих факторов.

Начиная с 2017 года базисная терапия в режиме единого ингалятора зарегистрирована в РФ у детей с 12-ти лет [21]. Предпосылками возникновения данной рекомендации стали, в том числе и результаты, приведенные в исследовании CHAMPION [22].

В ходе обобщенного анализа шести 6-месячных рандомизированных открытых исследований с одинаковым дизайном оценивался контроль бронхиальной астмы и риск обострения у пациентов с БА в возрасте старше 12 лет. Пациенты (N=7855) с наличием симптомов на фоне приема ИГКС или стабильные пациенты на фоне приема иГКС/β2-агонистов длительного действия (ДДБА) получали будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии для облегчения симптомов (Симбикорт SMART® 160/4,5 мкг 2 раза в сутки и по-потребности) или любой другой препарат по выбору врача в комбинации с КДБА (иГКС или иГКС/ДДБА, антилейкотриены, ксантины ± другие препараты в комбинации с КДБА по-потребности). На протяжении всего исследования было запрещено менять дозировку Симбикорт SMART® и режим назначения препарата. Во второй группе были допустимы изменения в назначенной терапии (назначение другого препарата или изменение доз), если врач видел в этом необходимость. Данная терапия полностью соответствовала рекомендациям GINA, а также существующим в странах-участницах исследования стандартам лечения БА (Германия, Франция, Бельгия, Скандинавские страны, Канада).

Исследование показало, что терапия Симбикортом в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (Симбикорт SMART®) не приводила к значительному снижению времени до первого тяжелого обострения по сравнению с группой традиционных врачебных назначений ($p=0{,}062$). Однако у больных в данной группе возникало на 15% меньше обострений (0,20 по сравнению с 0,24/пациента/год; $P=0{,}021$), они использовали на 27% меньше иГКС ($P<0{,}0001$).

Вероятность сохранения хорошего контроля (ACQ $\leq 0{,}75$) в течение 6 месяцев была выше при использовании Симбикорт в режиме SMART® (45% по сравнению с 41%, отношение шансов [ОШ] 1,29; $P<0{,}01$), в то время как риск сохранения неконтролируемого течения снижался (25% по сравнению с 29%, ОШ 0,81; $P<0{,}01$). Терапия Симбикортом в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (Симбикорт SMART®) улучшает ключевые показатели контроля бронхиальной астмы по сравнению с традиционными врачебными назначениями, согласно Национальным рекомендациям по терапии БА [22].

Так как режим единого ингалятора разрешен только с 12-ти летнего возраста, а современные согласительные документы по тактике ведения пациентов с БА рекомендуют персонифицированный подход с использованием схем, позволяющих адаптировать объем базисной терапии в зависимости от выраженности проявлений заболевания на данный период времени, нами было проведено клиническое наблюдение, по изучению сравнительной эффективности различных вариантов длительной поддерживающей терапии при среднетяжелой астме у детей на клинической базе УДКБ Первого МГМУ им. И.М Сеченова (директор проф. Геппе Н.А.) и детской городской поликлиники №32 филиал №1 УЗ ЦАО г. Москва (главный врач Кодзоев З.М.) . Наблюдалось 95 детей (мальчиков и девочек) в возрасте от 6 до 18 лет со среднетяжелой персистирующей БА.

У всех детей (n=95) до начала наблюдения состояние расценивалось как неконтролируемое или частично контролируемое, вследствие назначения ИГКС в дозировках, не соответствующих тяжести заболевания или нестероидных противовоспалительных средств (недокромил или кромогликат натрия) или терапия была эпизодической только при обострении. Первые 12 недель все дети получали в качестве базисной терапии комбинированный препарат ИГКС/β_2 ДД (будесонид/формотерол – Симбикорт) 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день и применять β_2 агонисты короткого действия по необходимости. Через 12 недель у большинства пациентов отмечалось улучшение контроля: достоверное снижение частоты приступов, частоты использования β_2-КД в неделю, прирост показателей утренней и вечерней ПСВ, показателей ФВД.

Далее дети были рандомизированы методом «конвертов» на 3 группы. В I-й группе дети продолжали получать будесонид/формотерол в прежней, фиксированной дозе (ФРКТ); во II-й группе доза будесонид/формотерола была снижена до минимальной поддерживающей 1 ингаляции 1 раз/день (160/4,5 мг); при ухудшении состояния, с начала появления симптомов БА, рекомендовалось повышать дозу до 4 ингаляций/день на 7-14 дней и последующим возвратом к 1-й ингаляции/день – интермиттирующая схема поддерживающей терапии (ИРКТ); в III-й группе дети были переведены на монотерапию ИГКС в средних дозах (будесонид 100-200 мкг в сутки.) – (ФРМТ) (рис. 1).

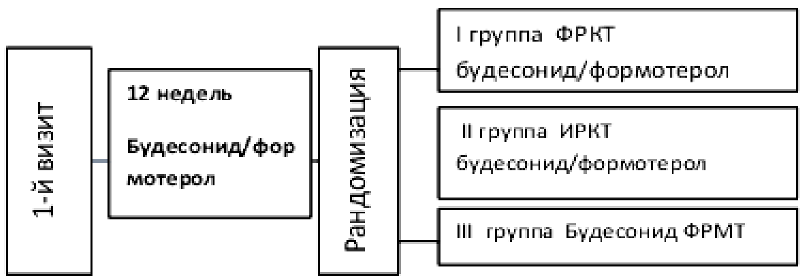

Рис. 1. Дизайн наблюдения за детьми с БА в 3-х группах на протяжении 36-ти недель терапии.
ФРКТ – фиксированный режим комбинированной терапии, AHVN-фиксированный режим монотерапии

Через 6 мес. лечения у 73,3% (22) пациентов I-й группы, получавших фиксированные дозы будесонид/формотерол, сохранялся контроль заболевания. У этих детей отмечалось минимальное количество симптомов БА, минимальная потребность в β_2 агонистах короткого действия 1,26±0,07 ($p<0,02$) инг/нед, у 15 пациентов (50 %) отсутствовали ночные симптомы. Сохранялись достигнутые значения показателей утренней и вечерней ПСВ, показатели суточной и недельной лабильности бронхов не превышали 10% и оставались на уровне 8,47±0,39% ($p<0,001$) по сравнению с исходными данными. Показатели ФВД сохранялись в пределах нормы – ОФВ$_1$ составлял 91,3±1,42% от должной величины. У 3-х (10%) подростков течение астмы было не стабильным, за прошедшие 6 месяцев они однократно нуждались в скорой медицинской помощи (в/м введение глюкокортикостероидов с последующим применением преднизолона per os в течение 3-5 дней). У двух детей ухудшение состояния отмечалось на фоне ОРИ, у одного было связано с пылением березы. Никто из детей не был госпитализирован из-за обострения заболевания. К базисной терапии дополнительно были добавлены ингаляции микронизированной суспензии будесонида 1000 мкг в сут. от 7 до 10 дней с последующим возвратом к предшествующей базисной терапии.

Через 6 мес. лечения у 97,5% пациентов II-й группы, получавших будесонид/формотерол в режиме интермиттирующей схемы, сохранялся контроль над заболеванием. У 15 (50%) пациентов симптомы отсутствовали (полный контроль), у 7-ми/25% детей отмечалось минимальное количество симптомов БА (хороший контроль), минимальной была потребность в β_2 агонистах короткого действия (0,49±0,07% ингаляций в неделю), у всех пациентов отсутствовали ночные симптомы. Сохранялись достигнутые показатели суточной лабильности бронхов, которые составляли 5,04±0,84%.

Показатели ФВД сохранялись в пределах нормы (ОФВ$_1$ составляла 97,1±2,17% от должного). За прошедшие 6 мес. один пациент нуждался в скорой и неотложной помощи (после двух уроков физкультуры на улице в сезон пыления березы). Ухудшение купировано однократным приемом преднизолона per os 10 мг. Никто не был госпитализирован из-за обострения заболевания. У 12 детей/ 40% за время наблюдения на фоне ОРВИ или при воздействии триггерных факторов (однократно у 4-х и двукратно у 8-ми потребовалось временное увеличение дозы будесонид/формотерола до двух ингаляций в сутки в течение 5-7 дней с последующим возвратом к 1 ингаляции в сут.

В III-й группе пациентов, получавших монотерапию ингаляционным глюкокортикостероидом будесонид (ДПИ) через 6 мес. лечения у 26 детей/74,3 % сохранился контроль заболевания. У остальных пациентов отмечались симптомы БА, в том числе ночные симптомы. Также отмечалось более частое дополнительное применение бета-2 агонистов КД в неделю до 1,82±0,15% инг/нед.

Следует отметить, что у всех детей была значимая положительная динамика по сравнению с исходными данными ($p<0,001$). Сохранялись достигнутые значения показателей утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, показатели суточной лабильности бронхов составили 8,6±0,64%. Показатели потребности в бета-2 агонистах и частоты обострений приведены на рис. 2 и 3.

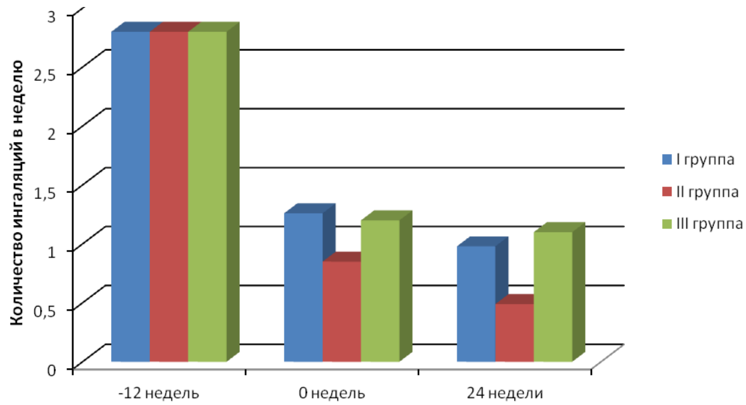

Рис. 2. Потребность в бета-2 агонистах КД в неделю

Суммарная доза использованных ИГКС (будесонида) за 24 нед. составила: у пациентов I-й группы – 262,8±8,3 мкг/ сут/ребенок, у пациентов II-й группы – 156,4±5,6 мкг/ сут/ребенок, у пациентов III-й группы 207,5±3,2 мкг/ сут/ребенок $p<0,05$ [23].

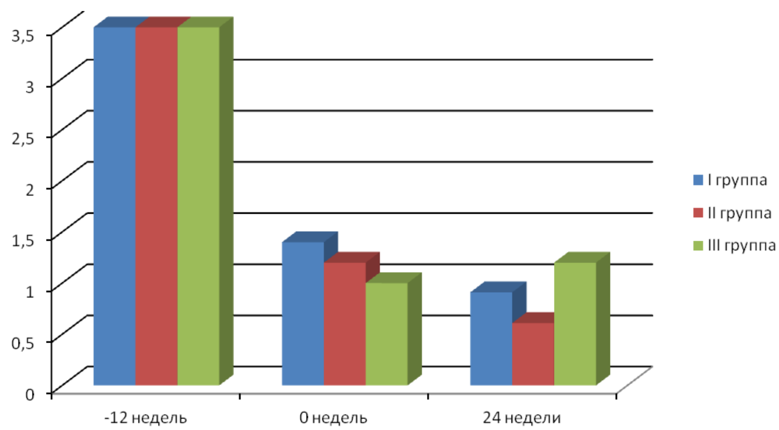

Рис. 3. Динамика частоты обострений

Заключение

Таким образом, практика длительного назначения фиксированных доз не учитывает вариабельности заболевания: пациент может получать более высокие дозы препаратов, чем требуется для контроля БА в период стабилизации, и недостаточные при ухудшении. Увеличение интенсивности терапии в режиме единого ингалятора происходит за счет ежедневной корректировки интенсивности терапии самим пациентом, который регулирует количество применяемых доз ИГКС/формотерола ежедневно в зависимости от наличия симптомов, продолжая при этом применять поддерживающую дозу.

Собственный показывает, что у детей со среднетяжелой бронхиальной астмой после достижения контроля использование интермиттирующей схемы базисной терапии позволяет сохранять контроль БА более низкими дозами ИГКС. Терапии БА в режиме SMART оказывает положительное влияние на контроль над заболеванием, сокращая риск возникновения обострений и, минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении СГКС.

Литература (references)

1. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H.,et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012;67: 976–97.

2. Bacharier L.B.et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63:5–34.
3. Global Atlas of Asthma / ed. Cezmi A. Akdis, Joana Agache. Published by EAAACI, 2013.
4. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available at: http://www.ginasthma.org.
5. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available at: http://www.ginasthma.org.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», пятое издание, Москва, 2017
7. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. et al. START Investigators Group J Allergy Clin Immunol. 11.The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. 2008 May;121(5):1167-74. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.029. Epub 2008 Apr.
8. Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 4: CD007313.
9. Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2013 12: CD009019.
10. Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med, 2013, 1: 32-42.
11. Bateman E.D., Harrison T.W., Quirce S. et al. Overall asthma control achieved with budesonide/ formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. Respir Res, 2011, 12: 38.
12. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. Respir Med 2001; 95(Suppl B):S12–16.
13. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. EurRespir J 2002; 19: 182–191.
14. Н.М. Ненашева, О.В.Себекина. Достижение и поддержание контроля атопической бронхиальной астмы с помощью режима единого ингалятора в реальной клинической практике, Журнал Практическая пульмонология, - М; 2016
15. Miller-Larsson A. et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. Am J Respir Cri. Care Med. 2000;162:1455-1461
16. Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. Clin Ther. 2003;25(suppl):28-41
17. Aaronson D., Kaiser H., Dockhorn R. et al. Effects of budesonide by means of the Turbuhaler on the hypothalmic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects: a dose-response study. J Allergy Clin Immunol. 1998 Mar; 101 (3):312-9.
18. Agertoft L., Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jan; 157 (1):178-83.
19. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med. 2000 Oct 12; 343(15):1064-9
20. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonist on exacerbation rates of asthma in children. Pediatr Pulmonol.// 2003; 36 (5):391–398
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Симбикорт® Турбухалер®, АстраЗенека АБ, 80/4,5 мкг/доза,160/4,5 мкг/доза, Изменение №6 от 31.03.2017
22. Demoly P, Louis R, et al., Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir Med. 2009 Nov; 103 (11):1623-32. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.018. Epub 2009 Sep 16
23. Геппе Н.А., Денисова А.Р., Колосова Н.Г. и др. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей. Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12. № 1. С. 53-58.