

Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента

Для цитирования: Бронхиальная астма: взгляд на проблему глазами врача и пациента. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 66–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200521

Conference Proceedings

Bronchial asthma: a look at the problem from the point of view of a doctor and a patient

For citation: Bronchial asthma: a look at the problem from the point of view of a doctor and a patient. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 66–71. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200521

Влияние пандемии COVID-19, охватившей планету с декабря 2019 г., ощущается повсеместно. Вносит она коррективы и в формат научных мероприятий, большинство из которых в настоящее время проходит онлайн. Именно в таком режиме 27–30 октября прошел XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. В рамках форума состоялся симпозиум «Танго втроем под музыку БА: врач, пациент и общая цель», на котором помимо докладов, прочитанных ведущими пульмонологами России, участники мероприятия услышали голоса реальных пациентов, страдающих этим заболеванием; их чаяния и надежды, страхи и ожидания прозвучали в прямом эфире.

В начале своего выступления профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» З.Р. Айсанов обратил внимание коллег на тот факт, что взгляды больного и врача на бронхиальную астму (БА) могут существенно отличаться. Например, если по объективной оценке среди 1 тыс. больных БА неконтролируемая астма отмечалась у 42%, то по мнению больных – только у 9% [1].

Взгляд врача на БА основывается на всестороннем знании проблемы, включая следующую важную информацию:

- в мире около 339 млн человек страдают БА [2, 3];
- ежегодно в мире регистрируется 176 млн обострений БА [2], значительная часть которых заканчивается госпитализацией и даже смертью [4];
- примерно у 24% больных с хорошим контролем БА сохраняется риск тяжелых обострений [5];
- риск тяжелых обострений БА наблюдается при любой степени тяжести заболевания (даже при легкой БА, на 1–2-й ступени терапии по Глобальной инициативе по БА – GINA каждый 4-й пациент переносит тяжелые обострения в течение 1 года) [5];
- даже хорошая приверженность традиционной регулярной поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не защищает от обострений БА [6].

В крупном международном исследовании INSPIRE (11 стран; n=3415) изучали мнение пациентов с БА [7]. Пациентам назначалась регулярная базисная терапия БА – ИГКС или ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Показано, что 4 из 10 пациентов не привержены регулярной базисной терапии БА, 39% пациентов считают, что, когда они чувствуют себя хорошо, нет необходимости принимать препараты каждый день, 90% хотят получать терапию, обеспечивающую немедленное облегчение симптомов, т.е. предпочитают короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА).

В то же время известно, что чрезмерное использование короткодействующих бронходилататоров (≥ 3 ингаляторов в год) сопровождается ростом риска обострений БА (увеличе-

нием числа госпитализаций и назначений системных глюкокортикостероидов – ГКС) [8]. Более того, чрезмерная зависимость от КДБА [9] и недостаточное использование ИГКС [10] ассоциируются с ростом смертности пациентов с БА.

С учетом всего сказанного в 2019 г. произошли самые значительные изменения в GINA за последние 30 лет [11, 12], которые заключаются в следующем:

- КДБА более не рекомендуются в монотерапии при легкой БА и как 1-я линия терапии.
- Всем взрослым и подросткам с БА с 12 лет рекомендуется ИГКС-содержащая терапия по потребности (при легкой БА) или регулярно для снижения риска обострений БА.
- Низкие дозы фиксированной комбинации (ФК) ИГКС/формотерол (ФОРМ) рекомендуются в качестве предпочтительного средства для купирования симптомов БА (противовоспалительного бронхолитика) на всех ступенях терапии для снижения риска обострений.

В последней редакции GINA (2020 г.) сохранены важные изменения 2019 г.:

- GINA рекомендует низкие дозы ИГКС/ФОРМ (в Российской Федерации с 11.04.2019 будесонид/формотерол – БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13]) в качестве предпочтительной терапии для купирования симптомов при БА любой степени тяжести.
 - На 1–2-й ступени ИГКС/ФОРМ (в РФ с 11.04.2019 БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13]) по потребности выступает в качестве предпочтительной базисной терапии и предпочтительной терапии для купирования симптомов.
 - На 3–5-й ступени низкие дозы ИГКС/ФОРМ (в том числе БУД/ФОРМ) в качестве базисной терапии и для купирования симптомов – предпочтительная стратегия лечения.
- Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества 2019 г. по лечению БА содержат аналогичные положения: БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза [13] с 11.04.2019 применяется на всех ступенях терапии БА в качестве предпочтительного препарата для купирования симптомов [14]. На 1–2-й ступени предпочтительная терапия для купирования симптомов – низкие дозы ИГКС/быстродействующий β_2 -агонист (БДБА), на 3–5-й ступени – низкие дозы ИГКС/ФОРМ.

Проведен ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших, что БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг/доза в режиме «противовоспалительный бронхолитик по потребности» с поддерживающей терапией или без нее снижал риск обострений при БА всех степеней тяжести: на 39% vs ФК салметерол/флутиказона пропионат (САЛ/ФП)+КДБА [15], на 21% vs высокие дозы САЛ/ФП+КДБА [16] и, что самое важное, на 64% vs КДБА по потребности [17].

Кроме того, в исследовании SYGMA 2 терапия БУД/ФОРМ по потребности обеспечивала снижение стероидной нагрузки на 75% в течение 1 года по сравнению с регулярной

терапией ИГКС (будесонид 200 мкг 2 раза в сутки), при сопоставимых показателях эффективности в отношении ежедневной частоты тяжелых обострений [18].

В исследовании Novel START показано, что БУД/ФОРМ (160/4,5 мкг/доза) в режиме «противовоспалительный бронхолитик по потребности» снижал среднегодовую частоту обострений БА (первичный исход) на 51% в сравнении с сальбутамолом по потребности (отношение рисков – ОР 0,49, 95% доверительный интервал – ДИ 0,33–0,72, $p < 0,001$), а также снижал на 60% число тяжелых обострений БА (вторичный исход) в сравнении с сальбутамолом по потребности (ОР 0,40, 95% ДИ 0,18–0,86) и на 56% в сравнении с базисной терапией будесонид + сальбутамол по потребности (ОР 0,44, 95% ДИ 0,20–0,96) [19].

Все перечисленные исследования проведены с оригинальным препаратом Симбикорт® Турбухалер (БУД/ФОРМ), который является стандартом лечения. Появился новый препарат ДуоРесп Спиромакс (БУД/ФОРМ), который в исследовании non-inferiority (ASSET) показал не меньшую эффективность в сравнении с Симбикорт® Турбухалер в отношении улучшения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (95% ДИ различий в терапии -0,04, 0,06 л, минимальное значение различий $\geq -0,1$ л), улучшения утренней пиковой скорости выдоха – ПСВ (95% ДИ различий -9,02, 3,11 л/мин, минимальное значение различий ≥ -15 л/мин) и вечерней ПСВ (95% ДИ различий -8,82, 2,67 л/мин, минимальное значение различий ≥ -15 л/мин) у больных БА [20]. Кроме того, показано, что ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер оказывают сходное влияние на интервал QTc (наиболее распространенный побочный эффект БУД/ФОРМ со стороны сердечной функции) [21].

По отношению к лечебному процессу пациенты делятся на несколько категорий, соотношение которых отличается в США и РФ: вовлеченный пациент – 62 и 9%, соглашающийся пациент – 18 и 19%, игнорирующий пациент – 12 и 31% и критически настроенный пациент – 8 и 41% соответственно [22]. Как мы видим, в России наиболее распространенной является категория критически настроенных пациентов, что может приводить к снижению приверженности лечению, ухудшению прогноза заболевания и требует дополнительной разъяснительной работы с ними.

Далее докладчик привел наиболее типичные примеры таких некомплаентных пациентов.

Пациент 1 – отрицание воспаления и предпочтение симптоматической терапии перед контролирующей. Основной причиной отказа от регулярной терапии являются убеждения пациентов по поводу ИГКС (недостаточно информации – 49%, продолжительность эффекта – 48%, зависимость – 40%, вред – 26%, регулярность снижает эффективность – 19% и т.д.) [23]. Однако, как уже говорилось, чрезмерная зависимость от КДБА и недостаточное использование ИГКС связаны с ростом смертности [9, 10]. В то же время использование ИГКС в значительной мере уменьшает воспаление дыхательных путей у больных БА [24].

Пациент 2 – опасение побочных эффектов из-за слишком частого использования гормонов и что единый ингалятор во время приступа не будет работать так быстро, как привычный сальбутамол. ИГКС обладают рядом характеристик (размер частиц менее 5 мкм, низкая системная и оральная биодоступность, активация в органе-мишени, т.е. в легких, высокая связь с белками, высокий клиренс), которые снижают вероятность развития локальных и системных нежелательных явлений (НЯ) и определяют благоприятный профиль безопасности ИГКС [25]. Показано, что увеличение дозы ГКС в первые дни появления симптомов обострения БА может прервать развитие обострения (окно возможностей) [26]. Терапия единым ингалятором может быть эффективна, поскольку предполагает немедленное назначение ИГКС при ухудшении симптомов, что позволяет вовремя включить противовоспалительные механизмы и предотвратить обострение.

Существуют опасения, что если пациенту предоставить свободу самому решать, когда использовать ингалятор по требованию, то может возникнуть передозировка ГКС. Однако это не так. Наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики (РКП) показало, что частота использования БУД/ФОРМ по требованию в дополнение к поддерживающей терапии низкая: средняя доля дней, когда у пациентов нет необходимости в терапии по требованию, составила 61–66%, а средняя доля дней с частым использованием терапии по требованию (>4 ингаляций) – 1–3% [27]. Другими словами, терапия БУД/ФОРМ по требованию не повышает, а наоборот, снижает стероидную нагрузку у пациентов с БА.

Опасения по поводу недостаточной эффективности БУД/ФОРМ в качестве препарата неотложной помощи также беспочвенны. Показано, что формотерол способен через 5 мин обеспечить бронходилатирующее действие, сходный с эффектом сальбутамола [28], а однократное применение будесонида в высокой дозе приводило к уменьшению выраженности эозинофильного воспаления на 33% и снижению гиперреактивности бронхов в 2,2 раза в течение 6 ч [29].

Таким образом, врач и пациент имеют разные взгляды на лечение БА: врач выбирает поддерживающую терапию для лечения воспаления, а пациенту нужен ингалятор для купирования приступов. Выбирая препарат, который одновременно служит и для купирования приступа БА, и для регулярной терапии, мы, таким образом, достигаем согласия врача и пациента.

Общая цель врача и пациента в терапии БА

Член-корреспондент РАН, профессор С.Н. Авдеев продолжил тему, поднятую в предыдущем докладе: расхождение во взгляде на БА с точки зрения пациента, для которого астма – это страдание и дискомфорт, и с точки зрения врача, для которого астма – прежде всего воспаление, и что нужно сделать, чтобы добиться согласия.

Заболеваемость БА в мире постоянно растет, так, с 2006 по 2016 г. число больных БА выросло на 17,5% [30], причем у 23–56% пациентов наблюдается неконтролируемое течение заболевания [31, 32]. БА – заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей и для которого характерно рецидивирующее течение с обострениями в осенний (дети возвращаются в школу), зимний (сезон острых респираторных вирусных инфекций) и весенний (сезон цветения) периоды [33]. БА ассоциируется с уменьшением ожидаемой выживаемости больных в среднем на 3 года [34].

В 2019 г. в GINA произошли кардинальные изменения в вопросах лечения астмы [35], которые нашли отражение в национальных рекомендациях по БА [36]. С сегодняшних позиций основной целью лечения БА является уменьшение бремени БА для пациента, долгосрочными целями – снижение риска обострений БА и достижение контроля над симптомами. Самым важным в новом подходе к лечению БА является положение о том, что, поскольку в основе патогенеза БА лежит воспаление, все больные без исключения нуждаются в поддерживающей противовоспалительной терапии.

В то же время в РКП наблюдаются избыточное назначение КДБА и недостаточное назначение поддерживающей терапии. Проведенный Королевским колледжем врачей анализ зарегистрированных смертей в Великобритании, наступивших по причине БА, показал, что 39% пациентов, использовавших препараты для купирования симптомов, на момент смерти получали более 12 ингаляторов КДБА в течение 1 года, в то время как 38% пациентов, использовавших поддерживающую ингаляционную терапию, получили менее 4 ингаляторов в течение 1 года до смерти [37].

Показано, что чрезмерная зависимость от КДБА в ущерб использованию поддерживающей терапии ИГКС связана с повышенным риском смерти по причине БА в результате недостаточного лечения воспаления [9, 10].

С учетом всех этих данных и в соответствии с обновленными рекомендациями GINA (2019 г.) пациентам с БА уже на 1-й ступени показано назначение противовоспалительной терапии ИГКС (монотерапия КДБА не рекомендуется), что позволяет снизить риск развития обострений БА [3]. На 2-й ступени БА также рекомендуется предпочтительная базисная терапия: ИГКС/ФОРМ по потребности.

Эффективность данного подхода к лечению пациентов с 1 и 2-й ступенью БА подтверждена в исследовании SYGMA 1, где у пациентов, принимавших БУД/ФОРМ «по требованию», частота развития тяжелых обострений БА ниже на 64% в сравнении с пациентами, получавшими только тербуталин «по требованию» [17]. Более того, на терапии БУД/ФОРМ «по требованию» отмечали снижение стероидной нагрузки более чем на 75% в течение однолетнего периода исследования (SYGMA 2) по сравнению с применением будесонида 2 раза в сутки при сопоставимом риске развития тяжелых обострений БА [18].

Недавний метаанализ показал, что БУД/ФОРМ обладает одинаковым профилем (показателями) эффективности в отношении снижения частоты обострений БА и контроля БА у пациентов с 1-й ступенью (интермиттирующая БА) и пациентов со 2-й ступенью (легкая персистирующая БА) в сравнении с сальбутамолом [38].

В РФ помимо ФК БУД/ФОРМ (Симбикорт® Турбухалер) в режиме «по потребности» для купирования приступов и симптомов БА зарегистрирована и используется также ФК сальбутамол/беклометазон (у пациентов с 18-летнего возраста).

Подводя итоги, можно выделить основные положения, отражающие изменения в подходах к лечению БА, произошедшие в 2019 г.:

- В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы ИГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжелых обострений БА.
- Монотерапия КДБА более не рекомендуется.
- Чрезмерное использование КДБА является небезопасным – выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА [39], применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [40].

Систематический обзор РКИ с метаанализом (64 исследования, 59 622 пациента), в котором проведен сравнительный анализ различных стратегий терапии БА, показал, что в отношении снижения риска обострений БА наиболее эффективной стратегией является MART, которая подразумевает комбинацию ИГКС и ДДБА [41]. Режим MART сочетает в себе как общий (популяционный) подход к лечению БА на 3–5-й ступени терапии (GINA 2017 г.), который является наиболее эффективным, безопасным, доступным и подтвержденным в многочисленных РКИ и при применении в РКИ, так и индивидуальный подход, который учитывает персональные особенности пациента.

В РФ в 2016 г. приняты Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора ФК БУД/ФОРМ (MART) в терапии пациентов с БА, в которых с учетом рекомендаций GINA и данных доказательной базы MART (6 крупных международных РКИ, 14 835 пациентов), 4 исследований РКИ (22 632 пациента), систематических обзоров Кокрановской библиотеки за 2009–2013 гг. приведены показания и достоинства терапии ФК БУД/ФОРМ в режиме MART для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА [42].

Использование ФК БУД/ФОРМ в режиме MART у больных БА существенно снижало риск развития обострений в сравнении с более высокими дозами ИГКС [15, 16, 43]. У пациентов с 3–5-й ступенью БА лечение в режиме единого ингалятора (MART) позволяло улучшать контроль симптомов, снижать число обострений и уменьшать ГКС-нагрузку.

Анализ безопасности терапии в режиме MART при применении ≥ 6 мес у взрослых и подростков с БА в 6 двойных

слепых РКИ (14 346 пациентов) показал отсутствие достоверных различий между БУД/ФОРМ MART и режимом фиксированных доз (будесонид, ФК БУД/ФОРМ, САЛ/флутиказон + САВА) по частоте класс-специфичных НЯ для β_2 -агонистов или ИГКС [44].

В заключительной части своего выступления докладчик остановился на вопросах лечения самых тяжелых пациентов – пациентов с 5-й ступенью БА. В рекомендациях GINA (2020 г.) говорится, что в этой категории пациентов [3]:

- при отсутствии контроля симптомов БА и/или обострений, несмотря на проводимую терапию согласно 4-й ступени по GINA, до назначения дополнительной терапии следует перевести на высокие дозы ИГКС/ДДБА в качестве базисной терапии и терапии для купирования симптомов;
- пациента следует направить к специалисту (пульмонологу/аллергологу) для определения фенотипа БА;
- рассмотреть дополнительные методы лечения (генно-инженерные биологические препараты – ГИБП, тиотропия бромид);
- оральные ГКС (ОГКС) могут использоваться только в качестве «другой базисной терапии», рекомендуются только низкие дозы ОГКС с учетом риска развития побочных эффектов перед началом терапии.

ОГКС следует рассматривать как вынужденную терапию, когда все остальные возможности уже исчерпаны. Пациенты с БА, принимающие системные ГКС, относятся к группе высокого риска в отношении неблагоприятного прогноза [45].

В 2020 г. вышли рекомендации Европейского респираторного общества/Американского торакального общества по лечению тяжелой астмы [46]. В практическом плане важно различать тяжелую и трудную для лечения БА. Диагноз «трудная для лечения БА» может быть поставлен пациенту с высоким объемом терапии и неконтролируемой БА 4–5-й ступени, если после исключения ряда факторов (неправильная техника ингаляции, низкая приверженность лечению, ошибочный диагноз, наличие сопутствующих заболеваний, продолжающийся контакт с триггером) удается добиться контроля над БА [47]. Если контроля добиться не удастся, то это тяжелая (рефрактерная) БА. Для тяжелой БА показаны в том числе и ГИБП. В России доступны 5 ГИБП, мишенями для которых являются иммуноглобулин Е, интерлейкин (ИЛ)-5 и его рецептор, ИЛ-4 и ИЛ-13. Включение этих препаратов в схему терапии БА позволяет добиться успеха в лечении наиболее тяжелых пациентов. Показания к назначению ГИБП прописаны в рекомендациях GINA (2019 г.) [48]. Таким образом, лечение БА сегодня становится персонализированным, особенно в случае тяжелой БА.

Взгляд на БА с позиции врача: как достичь общей цели?

Доклад профессора В.В. Архипова посвящен проблеме БА с точки зрения врача. В начале своего выступления докладчик обозначил основные задачи, которые стоят перед врачом:

- завоевать доверие больного;
- выбрать надежный препарат;
- дать точный план действий;
- обучить технике ингаляции;
- сделать все это быстро, так как врачу всегда не хватает времени.

Доверие больного является обязательным условием успешного лечения БА. Для того чтобы завоевать доверие пациента, необходимо назначить ему такой препарат, который будет облегчать симптомы БА с первого дня приема. Этому требованию не удовлетворяет монотерапия ИГКС, не потому, что она неэффективна, а потому, что эффект ИГКС (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) развивается спустя недели, месяцы лечения [49]. Решить эту задачу позволяет использование комбинирован-

ных препаратов, в состав которых, помимо ИГКС (будесонид), входит еще и длительно действующий бронхолитик (формотерол), который начинает работать в первые минуты после приема [50].

Согласно новым национальным рекомендациям по лечению БА, сегодня уже при самых легких симптомах БА показана терапия комбинацией ИГКС/БДБА по потребности или КДБА по потребности [51].

Второе обязательное условие эффективной терапии БА – лечение должно обеспечиваться надежным препаратом. Ингаляторы-генерики могут существенно отличаться от оригиналов. Принятые в большинстве стран исследования биоэквивалентности не могут обнаружить различия, связанные со способностью больных правильно сделать ингаляцию, не учитывают предпочтения больных и эффект переключения на незнакомый ингалятор [52]. В то же время несоблюдение режима лечения и неправильное использование ингаляторов являются основными причинами плохо контролируемой БА, и переключение пациента на другой ингалятор может усугубить эти проблемы [53]. Так, показано, что переключение больных БА с Симбикорт® Турбухалер на Изихалер и Новолайзер приводило к увеличению числа обострений БА на 25% [54].

В то же время существуют генерики, которые подтвердили не только биоэквивалентность, но и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Например, препарат DuoResp Спиромакс, который доказал сопоставимую эффективность в сравнении с Симбикорт® Турбухалер у разных категорий больных БА (дети, подростки, взрослые), взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у здоровых добровольцев [55].

В обсервационном исследовании сравнивали мастерство овладения техникой ингаляции с помощью DuoResp

Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер у взрослых больных БА, ранее не применявших эти ингаляторы [56]. Доля больных, овладевших техникой ингаляции (отсутствие ошибок) с помощью DuoResp Спиромакс, достоверно выше в сравнении с Симбикорт® Турбухалер на всех этапах тренинга – на 1-м (интуитивное использование): 33% vs 11% ($p < 0,001$), на 2-м (после прочтения инструкции): 80% vs 64% ($p < 0,001$) и на 3-м (после просмотра обучающего видео): 94% vs 87% ($p < 0,001$) соответственно. Однако через 12 нед регулярного применения число пациентов, корректно использовавших DuoResp Спиромакс и Симбикорт® Турбухалер, уменьшилось и практически сравнялось: 59% vs 53% ($p = 0,316$) соответственно, – что говорит о необходимости регулярной оценки и коррекции врачом техники ингаляции у пациентов с БА.

В исследовании ASSET показано, что DuoResp Спиромакс по клинической эффективности не хуже (non-inferiority), чем оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер [57]. Более того, в исследовании РКП (996 пациентов с БА и 480 больных хронической обструктивной болезнью легких) у пациентов с БА, переведенных на DuoResp Спиромакс, отмечали меньшее количество обострений и меньшую потребность в КДБА по сравнению с пациентами, продолжившими лечение Симбикорт® Турбухалер [58].

Таким образом, DuoResp Спиромакс прошел полный цикл клинических исследований и зарегистрирован как оригинальный препарат. Благодаря этому мы располагаем полным объемом информации по показателю эффективности и безопасности DuoResp Спиромакс. В клинических исследованиях препарат в целом демонстрирует эквивалентность Симбикорт® Турбухалер, а по ряду особенностей превосходит Симбикорт® Турбухалер.

Эффективное лечение БА, помимо доверия больного и надежного препарата, также требует точного плана действий.

ДуоРесп Спиромакс

будесонид + формотерол

- ✓ **ДуоРесп Спиромакс одобрен для применения в режиме MART¹**
- ✓ **На 24% ниже риск обострений и на 44% выше вероятность стабильности необходимого объема лечения астмы в сравнении с оригинальным препаратом^{1, 2, 3}**
- ✓ **Подготовка дозы одним щелчком – просто откройте крышку¹**
- ✓ **Точное дозирование от первой дозы и до последней⁴**



Формы выпуска:

160/4,5 мкг/доза – 120 доз № 1 и № 3;
320/9 мкг/доза – 60 доз № 1

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое наименование: ДуоРесп Спиромакс. **Международное непатентованное наименование:** будесонид + формотерол. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 доставленная доза содержит действующие вещества: будесонид (микронизированный) 160/320 мкг, формотерола фумарата дигидрат (микронизированный) 4,5/9 мкг; вспомогательное вещество лактозы моногидрат 5 мг/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный). **Код АТХ:** R03AK07. **Показания для применения:** доза 160/4,5 мкг: бронхиальная астма (БА) для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов и снижение риска обострений, DuoResp Спиромакс подходит для терапии БА любой степени тяжести при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₁ <70% от должного и с обострениями в анамнезе; несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия); доза 320/9 мкг БА (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета-адреностимуляторами длительного действия); ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ₁ <70% от должного и с обострениями в анамнезе; несмотря на регулярную терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания для применения:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью (полную информацию см. в инструкции по применению):** при БА DuoResp Спиромакс 160/4,5 мкг/доза можно применять в соответствии с различными подходами терапии: для купирования приступов (для пациентов с легкой астмой) 1 ингаляция по требованию, но не более 8 ингаляций в сутки; в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов: 1 ингаляция по требованию при развитии симптомов, но не более 6 ингаляций для купирования одного приступа, пациенты также принимают поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции только утром и только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза 2 ингаляции 2 раза в сутки; поддерживающая терапия (фиксированная доза) – 1–2 ингаляции в сутки, при необходимости количество ингаляций может быть увеличено до 4 ингаляций в сутки. DuoResp Спиромакс в дозе 320/9 мкг предназначен только для поддерживающей терапии: 1 ингаляция 2 раза в день, при необходимости возможно увеличение дозы до 2 раз в день. При ХОБЛ: DuoResp Спиромакс 160/4,5 мкг/доза: 2 ингаляции препарата два раза в день; DuoResp Спиромакс 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция препарата два раза в день. **Побочное действие (полную информацию см. в инструкции по применению):** часто – головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кандидозы слизистой оболочки полости рта и глотки, раздражение глотки, кашель, хрипота, пневмония (у пациентов с ХОБЛ); нечасто – агрессия, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушения сна, головокружение, нарушение зрения, тахикардия, тошнота, кровоподтеки, мышечные судороги; редко – реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (экзантема, крапивница, зуд, дерматит ангиоэдема и анафилактическая реакция), гипокальциемия, аритмия (например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия). **Срок годности:** 3 года. Срок годности препарата после вскрытия обертки из фольги – 6 месяцев. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Рег. номер:** ПП-003678. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** DUOR-RU-00033

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата DuoResp Спиромакс, gfs.rosminzdrav.ru. ² Voorham J, et al. Real-World effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *BMJ Open* 2018; 8:e022051. ³ Roche N, et al. Poster presented at the ERS, Milan, Italy, 9-13 September 2017. ⁴ Posther PA937. ⁴ Chrystyn H, et al. *Int J Pharm* 2015; 1: 491-268-76; Canonica et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2015; 28: 309-319.

Предназначено для сотрудников здравоохранения. Не для демонстрации пациентам.

Общество с ограниченной ответственностью «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. DUOR-RU-00309

Реклама

Сегодня уже известно, что удвоение дозы ИГКС не предотвращает развитие обострения БА [59], только увеличение дозы ИГКС в 4 раза способно предотвратить обострение [60]. Однако что делать, если больной уже находится на высоких дозах ИГКС? Не вызовет ли увеличение дозы увеличения риска развития НЯ? На сколько дней следует увеличить дозу ИГКС? Все это открытые вопросы. В настоящее время мы можем дать пациенту только один совет – использовать единый ингалятор в режиме MART для базисной терапии и по потребности.

Использование режима MART (БУД/ФОРМ) для базисной терапии и устранения симптомов у больных БА имеет следующие достоинства:

- Один ингалятор вместо двух – меньше риск ошибок.
- Исключается монотерапия КДБА для купирования симптомов.
- Суточная доза ИГКС определяется симптомами.

Это, в свою очередь, позволяет увеличить приверженность лечению и снизить ГКС-нагрузку [61].

Еще одним преимуществом режима MART является возможность использования одного и того же ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов БА, что позволяло улучшать контроль над БА на 15% и снижать число тяжелых обострений на 21% в сравнении с использованием разных устройств [62].

Обучение технике ингаляций позволяет улучшить контроль БА с 14 (до обучения) до 71% [63]. Однако в РФ, в отличие от западных стран, нет специально обученных инструкторов, которые занимаются обучением больных БА технике ингаляций. Поэтому в наших условиях важно назначать те устройства, которые понятны даже при интуитивном использовании, такие, например, как ДуоРесп Спиромакс, правильным использованием которого интуитивно владевают 38% больных БА vs 9% пациентов, использующих традиционный ингалятор [58], а после чтения инструкции и демонстрации врачом – 80% vs 52% и 94% vs 99% соответственно [56]. Также важно, что в отличие от многих порошковых ингаляторов положение ДуоРесп Спиромакс во время подготовки к ингаляции и во время вдоха не влияет на доставку препарата [64].

Подводя итог сказанному, можно заключить, что для того, чтобы терапия БА стала максимально эффективной, врач должен:

- Отдавать предпочтение комбинированным препаратам с быстрым развитием эффекта первого шага терапии.
- Назначать препараты, прошедшие полный цикл клинических исследований.
- Обучать больных правильной технике ингаляции.
- Широко использовать преимущества режима MART:
 - эффективность лечения выше;
 - проще обучить больного, выше приверженность лечению;
 - при ухудшении состояния есть возможность быстрого увеличения дозы ГКС.

<http://grls.rosminzdrav.ru>

Симпозиум при поддержке компании «Тева».
Symposium sponsored by “Teva”.

Литература/References

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология. 2011; 6: 87–93.
[Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Kontrol' nad bronkhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo nabludatel'nogo issledovaniia NIKA. Pul'monologiya. 2011; 6: 87–93 (in Russian).]
2. AstraZeneca Pharmaceuticals. Data on file. Budesonide/formoterol: Annual Rate of Exacerbations Globally (ID: SD-3010-ALL-0017).
3. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. 21.04.2020. <http://www.ginasthma.org>
4. Asthma UK. www.asthma.org.uk/getinvolved/campaigns/data-visualisations/

5. Price D, Fletcher M, van der Molen T. 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; 24: 14009.
6. Papi A, Ryan D, Soriano JB et al. Relationship of Inhaled Corticosteroid Adherence to Asthma Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1989–98.e3.
7. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006; 6: 13.
8. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM et al. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 995–1000.
9. Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 604–10.
10. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332–6.
11. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J 2019; 53 (6): 1901046.
12. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. 25.08.2020. <http://www.ginasthma.org>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БУД/ФОРМ 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) от 11.04.2019. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 26.12.2018). [Instructions for the medical use of the medicinal product BUD/FORM 80/4.5 mcg/dose, 160/4.5 mcg/dose (dosed powder for inhalation) dated 04/11/2019. Registration certificate P N013167/01 dated 09/28/2011 (reissued on 12/26/2018) (in Russian).]
14. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества (РРО) 2019 г. (частота пересмотра каждые три года). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Bronchial asthma. Federal Clinical Guidelines Russian Respiratory Society (RRO) 2019 (revision frequency every three years). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
15. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007; 61: 725–36.
16. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med 2007; 101: 2437–46 (AHEAD).
17. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378: 1865–76.
18. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378 (20): 1877–87.
19. Beasley R, Holliday M, Reddel HK et al. Novel START Study Team. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019; 380 (21): 2020–30.
20. Clinical study report. Study BFS-AS-306. Data on file. TEVA Pharmaceuticals, Inc. 2014.
21. Weisfeld L, Shu Y, Shah TP. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbohaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53 (7): 593–602.
22. Pechère JC, Cenedese C, Müller O et al. Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections. Int J Antimicrob Agents 2002; 20 (6): 399–406.
23. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest 2006; 130 (1): 65S–72S.
24. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. J Allergy Clin Immunol 1992; 90 (1): 32–42.
25. Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J 2006; 28 (5): 1042–50.
26. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (2): 594–9.
27. Stållberg B, Naya I, Ekelund J et al. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. Int J Clin Pharmacol Ther 2015; 53 (6): 447–55.
28. Seberová E, Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbohaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. Respir Med 2000; 94 (6): 607–11.
29. Gibson PG, Salto N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (1): 32–6.
30. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet Respir Med 2017; 390: 1211–59.
31. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836–44.
32. Hermosa JL, Sánchez CB, Rubio MC et al. Factors associated with the control of severe asthma. J Asthma 2010; 47: 124–30.

33. Ramsahai JM, Hansbro PM, Wark PAB. Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199 (4): 423–32.
34. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54 (1): 1900491.
35. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA update Main Report, https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf
36. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Бронхиальной астмы–2020. Российское респираторное общество. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma 2020. Russian Respiratory Society. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).]
37. Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills? The National Review of Asthma Deaths (NRAD) [online] 2014. 06.09.2018. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
38. Papi A, Braithwaite I, Ebmeier S et al. Budesonide-formoterol reliever therapy in intermittent versus mild persistent asthma. *Eur Respir J*, 2020; 2003064. DOI: 10.1183/13993003.03064-2020
39. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 403–7.
40. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 842–6.
41. Loymans RJB, Gemperli A, Cohen J et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3009.
42. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практ. пульмонология*. 2016; 1: 2–15. [Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Soglasovannye rekomendatsii po primeneniiu rezhima edinogo ingaliatora fiksirovannoi kombinatsii budesonid/formoterol (SMART) v terapii patsientov s bronkhial'noi astmoi. *Prakt. pul'monologija*. 2016; 1: 2–15 (in Russian).]
43. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26 (5): 819–28.
44. Sears MR, Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir Med* 2009; 103 (12): 1960–8.
45. Lee H, Ryu J, Nam E et al. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. *Eur Respir J* 2019; 54 (5): 1900804.
46. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55 (1): 1900588.
47. Global Initiative for Asthma. Pocket guide 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>
48. GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0. April 2019. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
49. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003; 139 (5 Pt 1): 359–70.
50. Инструкция по медицинскому применению препарата ДуюРесп Спиромакс. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata DuoResp Spiromaks. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
51. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. Новые подходы и алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой. *Практ. пульмонология*. 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/novyye-podhody-i-algoritm-vedeniya-patsientov-s-bronkhialnoy-astmoy> [Avdeev S.N., Belevskii A.S., Aisanov Z.R. Novyye podkhody i algoritm vedeniya patsientov s bronkhial'noi astmoi. *Prakt. pul'monologija*. 2019; 1 (in Russian).]
52. Diamant Z, Hanania NA. Generic medications in precision medicine in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23 (1): 1–2.
53. Lavorini F, Ninane V, Haughey J et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10 (12): 1597–602.
54. Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Rågdell P et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract* 2015; 69 (10): 1171–8.
55. Azouz W, Chetcuti P, Hosker H et al. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 47.
56. Chrystyn H, Dekhuijzen R, Rand C et al. P154. Evaluation of inhaler technique mastery for Budesonide Formoterol Spiromax® compared with Symbicort Turbuhaler® in adult patients with asthma primary results from the Easy Low Instruction Over Time [ELIOT] study. *Thorax* 2015; 70: A154–5.
57. Virchow JC, Rodriguez-Roisin R, Papi A et al. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 42.
58. Voorham J, Roche N, Benhaddi H et al. Real-world effectiveness evaluation of budesonide/formoterol Spiromax for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the UK. *BMJ Open* 2018; 8 (10): e022051.
59. Kew KM, Quinn M, Quon BS et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD007524.
60. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (7): 598–602.
61. Valero A, Olaguibel J, Delgado J et al. Dilemmas and New Paradigms in Asthma Management. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29 (1): 15–23.
62. Price D, Chrystyn H, Kaplan A et al. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4 (4): 184–91.
63. Loukil M, Mejri I, Khalfallah I et al. Evaluation of inhaler techniques in patients with asthma and chronic obstructive disease. *Rev Pneumol Clin* 2018; 74 (4): 226–34.
64. Chrystyn H, Safioti G, Keegstra JR et al. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int J Pharm* 2015; 491 (1–2): 268–76.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020

DUOR-RU-00308-DOC-25.11.20