

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ЄДИНОГО ІНГАЛЯТОРА

С. В. Зайков^{1,2,А,С,D,F}, А. Є. Богомолов^{3,В,D,С}, Н. А. Гріцова^{1,2,В,С}, Л. В. Веселовський^{1,2,D,С,E}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

А — концепція та дизайн дослідження; В — збір даних; С — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2022. № 4. С. 14–22

Cited: *Asthma and allergy*. 2022; 4. P. 14-22

Резюме. Підбір адекватної терапії бронхіальної астми (БА) лікарем напряму впливає не лише на рівень контролю над симптомами пацієнта, його комплаєнс, а й дозволяє покращити рівень якості життя пацієнта та уникнути його інвалідизації. Лікарі та пацієнти вже звикли до того, що інгаляційні глюкокортикостероїди (ІКС) є найефективнішими протизапальними препаратами для лікування астми. Однак реакція на прийом ІКС відрізняється у різних пацієнтів, тому деяким з них може знадобитися середня доза ІКС, якщо їх астма не контролюється, або у них відзначаються загострення БА. Серед існуючих наступних фіксованих комбінацій ІКС/ β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД), що схвалені для регулярного застосування з 3-го кроку лікування БА, в Україні на сьогоднішній день наявні лише дві — будесонід + формотерол та флутиказону пропіонат + салметерол. GINA рекомендує використовувати комбінацію ІКС/формотерол, як переважну єдину підтримуючу та терапію для полегшення симптомів, оскільки дослідження показали, що використання цієї терапії для полегшення симптомів, розпочатої пацієнтом при їх погіршенні, забезпечує порівнянну користь з β_2 -агоністами короткої дії (БАКД) для полегшення дисфункції гладкої мускулатури, окрім забезпечення кортикостероїдами підвищення місцевого захисту при посиленні запалення дихальних шляхів.

Терапія фіксованою комбінацією будесонід/формотерол у режимі єдиного інгалятора для базисної терапії та полегшення симптомів допомагає досягти основних цілей лікування БА, а саме: досягнення контролю симптомів та зниження майбутніх ризиків, що повністю відповідає останнім рекомендаціям GINA. Цей режим у порівнянні з альтернативними режимами терапії фіксованими дозами інших комбінованих препаратів та БАКД за потребою знижує ризик загострень, дає менше стероїдне навантаження на пацієнта при співставному рівні контролю БА.

Ключові слова: бронхіальна астма, терапія єдиним інгалятором, ефективність, безпечність.

Бронхіальна астма (БА) до цих пір залишається однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем. Захворювання вражає усі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя, а у частини випадків — навіть до смерті хворих. Стандартний підхід до діагностики та призначення терапії астми не завжди є ефективним у всіх категорій пацієнтів. Все частіше в останні роки фахівці стверджують, що бронхообструктивні захворювання, в тому числі й астма — не єдиний діагноз, а клінічний синдром, гетерогенний за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення, відповіддю на терапію тощо [1, 4, 6]. Саме тому лікування терапія осіб з БА має бути підбраною для окремого пацієнта з урахуванням таких основних критеріїв, як рівень контролю симптомів; наявні фактори ризику загострень, фенотип астми, переваги лікування. Крім того, важливо також враховувати ефективність наявних лікарських засобів, їх безпечність та вартість для платника або пацієнта.

На кожному етапі лікування пацієнта з БА доступні різні варіанти вибору медикаментозних препаратів, які, хоча і не однакові за ефективністю, але можуть бути альтернативами для контролю астми, що й відображено на рис. 1.

Загальновідомо, що БА — це гетерогенне захворювання, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Тому усі дорослі та підлітки з астмою повинні отримувати контролер, що містить інгаляційний кортикостероїд (ІКС) для зменшення ризику серйозних загострень захворювання та контролю його симптомів. Згідно останнього перегляду рекомендацій GINA [4, 6] для прийняття рішень на рівні популяції щодо лікування астми на кроках 1 — 4, «переважні» варіанти (рис. 1) є найкращими методами лікування для більшості пацієнтів. Ці рекомендації засновані на даних рандомізованих контрольованих досліджень, мета-аналізів, обсерваційних досліджень щодо ефективності і безпечності та з особливим акцентом на тягар симптомів та ризик майбутнього загострення захворювання. Саме тому з метою безпеки GINA більше не рекомендує лікування астми у дорослих та підлітків тільки з використанням короткої дії β_2 -агоніс-

Дорослі та підлітки > 12 років

Індивідуальний підхід до терапії астми:
Оцініть, скоригуйте, перегляньте лікування із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта

КОНТРОЛЮЮЧА та ПЕРЕВАЖНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ
(Шлях 1) Застосування ІКС-формотерол для полегшення симптомів зменшує ризик загострень порівняно з використанням БАКД за необхідності.

КОНТРОЛЮЮЧА та АЛЬТЕРНАТИВНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ
(Шлях 2) Перш ніж розглядати схему лікування БАКД за необхідності, перевірте, чи пацієнт дотримується щоденної контролюючої терапії.

Інша контролююча терапія для будь-якого шляху



КРОК 1 - 2 Низька доза ІКС/формотерол за необхідності	КРОК 3 Низька доза ІКС/формотерол	КРОК 4 Середня доза ІКС/формотерол	КРОК 5 Додати МХТД Зверніться до оцінки фенотипу ± додаткова терапія (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R) Розглянути високі дози ІКС/формотерол
Низька доза ІКС/формотерол за необхідності			
КРОК 1 Низька доза ІКС приймається щоразу, коли приймається БАКД	КРОК 2 Щоденно низька доза ІКС	КРОК 3 Низька доза ІКС/БАТД	КРОК 4 Середня / Висока доза ІКС/БАТД
β ₂ - агоніст короткої дії (БАКД) за необхідності			
Низька доза ІКС приймається щоразу, коли приймається БАКД, або додати АЛТР, або додати СЛІТ проти ДПК		Середня доза ІКС, або додати АЛТР, або додати СЛІТ проти ДПК	Додати МХТД, або АЛТР, або перейти на високі дози ІКС
Додати азитроміцин (дорослі), або АЛТР; додати низькі дози ОКС але враховуючи побічні ефекти			

Рис. 1. Індивідуальний підхід до лікування БА у дорослих і підлітків старше 12 років з метою контролю симптомів та зниження майбутніх ризиків [6].

ІКС — інгаляційний кортикостероїд; БАТД — тривалої дії β₂-агоніст; МХТД — тривалої дії М-холінолітик; АЛТР — антилейкотрієновий препарат; ОКС — оральний кортикостероїд; БАКД — короткої дії β₂-агоніст; СЛІТ — сублінгвальна імунотерапія; ДПК — домашній пиловий кліщ.

тів (БАКД) вже починаючи з 1-го кроку терапії, про що більш детально буде наведено нижче.

Лікарі та пацієнти вже звикли до того, що ІКС є найефективнішими протизапальними препаратами для лікування астми. Вони відрізняються своєю дією та біодоступністю, але більше користі та безпеки для пацієнтів має їх використання в низьких дозах. Отже, низька доза ІКС забезпечує більшість їх клінічних переваг для більшості пацієнтів з астмою. Однак реакція на прийом ІКС відрізняється у різних пацієнтів, тому деяким з них може знадобитися середня доза ІКС, якщо їх астма не контролюється, або у них відзначаються загострення БА. Високі дози ІКС у поєднанні з тривалою дією β₂-агоністами (БАТД) або окремо потрібні дуже невеликій кількості пацієнтів, а їх тривале застосування пов'язане з підвищеним ризиком місцевих та системних побічних ефектів, які необхідно збалансувати з потенційною користю. Більшість пацієнтів, які використовують ІКС, не відчувають побічних ефектів терапії [6]. Для пацієнтів, які отримують підтримуючу терапію ІКС з БАКД за потребою, додавання БАТД до ІКС у вигляді фіксованої комбінації забезпечує додаткове поліпшення симптомів і функції легень зі зниженим ризиком загострень порівняно з такою ж дозою ІКС.

Серед існуючих наступних фіксованих комбінацій ІКС/БАТД, що схвалені для регулярного застосування з 3-го кроку лікування БА (будесонід + формотерол; флутиказону пропіонат + салметерол; беклометазон + фор-

мотерол; флутиказону фураат + вілантерол; мометазон + формотерол; флутиказону пропіонат + формотерол), в Україні на сьогоднішні — наявні лише дві — будесонід + формотерол [1] та флутиказону пропіонат + салметерол [2]. Для пацієнтів, яким призначена підтримуюча та полегшувальна терапія ІКС/формотеролом (будесонід/формотерол та беклометазон/формотерол), максимальна рекомендована доза формотеролу за один день, виходячи з інформації про продукт, становить 72 мкг відмірної дози (доставлена доза 54 мкг), що для будесоніду/формотеролу є — 12 інгаляцій на добу максимально [1]. Рекомендована добова доза салметеролу при використанні комбінації салметерол/флутиказон становить 100 мкг на добу, що складає не більше 2 інгаляції на добу [2]. Ці рекомендації слід обов'язково враховувати при призначенні пацієнтам з БА тієї або іншої комбінації ІКС/БАТД. Важливо також пам'ятати, що швидкодіючий БАТД — формотерол, настільки ж ефективний, як і БАКД, у якості засобу для полегшення симптомів у дорослих і дітей, і знижує ризик серйозних загострень на 15–45 % порівняно з БАКД за потребою. Але регулярне або часте застосування БАТД без ІКС категорично не рекомендується через ризик загострень астми (рівень доказовості А). Призначення формотеролу у вигляді окремого інгалятора не рекомендується пацієнтам з астмою, тому що є ймовірність, що пацієнти будуть використовувати його без інгаляційного ІКС [6].

Існують також і інші варіанти базисної терапії для дорослих і підлітків, які можуть використовуватися пацієнтами при певних умовах (наприклад, при супутніх алергічних захворюваннях (алергічний риніт, atopічний дерматит та інші), обмеженні використання переважної терапії (відсутність реєстрації препаратів в країні та інше), побічні реакції при їх використанні):

– антилейкотрієнові препарати (АЛТР) менш ефективні, ніж ІКС, особливо при загостреннях астми (рівень доказовості А). Перш ніж призначати монтелукаст, треба врахувати його переваги та ризики небажаних явищ, а пацієнтів слід проконсультувати щодо ризику можливих психоневрологічних подій;

– додавання сублінгвальної імунотерапії (СЛІТ) алергенами до ІКС в низьких або високих дозах при наявності супутнього алергічного риніту (АР) та сенсibilізації до домашнього пильового кліщу у осіб з субоптимальним контролем астми;

– збільшення дози ІКС до середньої, але це менш ефективно, ніж додавання до ІКС БАТД (рівень доказовості А);

– низькі дози ІКС в комбінації або з АЛТР (менш ефективний варіант, рівень доказовості А), або

– низькі дози теофіліну з уповільненим вивільненням (рівень доказовості В). Теофілін з пролонгованим вивільненням має лише слабку ефективність при астмі (рівень доказовості В), а побічні ефекти його є системними і можуть бути загрозливими для життя при вищих дозах препарату;

– додавання тривалої дії М-холінолітику (МХТД) до терапії астми шляхом використання комбінації ІКС/БАТД/МХТД, або додати МХТД в окремому інгаляторі. При цьому розглядати можливість додавання МХТД потрібно тоді, якщо астма постійно не контролюється, незважаючи на принаймні прийом середніх доз ІКС/БАТД.

На чому ж ґрунтується вибір лікарями та пацієнтами переважного шляху лікування БА, який пропонується в рекомендаціях GINA 2022? Шлях 1 або переважний лікування пацієнта з БА базується на застосуванні низької

доза ІКС/формотеролу в якості препарату для полегшення симптомів на додаток до контролюючої терапії. Цей шлях є кращим підходом, заснованим на доказах ефективності дії та безпеки терапії для зниження ризику серйозних загострень, з аналогічним контролем симптомів у порівнянні з іншою контролюючою терапією (ІКС/БАТД, але не формотерол) та БАКД для полегшення симптомів (**Шлях 2 або альтернативний**). Саме тому рекомендації GINA для 3-4 кроків терапії БА акцентують увагу на ефективності переважної терапії. Так, у дорослих і підлітків з ≥ 1 загостренням астми протягом попереднього року комбінація низької дози ІКС/БАТД і для підтримуючої терапії та на вимогу (наприклад, будесонід/формотерол у режимі MART) більш ефективна для зниження загострень, при такому ж рівні контролю, ніж така ж доза підтримуючої терапії ІКС/БАТД або більш висока доза ІКС з БАКД на вимогу (рівень доказовості А) [6]. Дослідження режиму SMART (Symbicort Maintenance & Reliever Therapy) [6, 8, 11–13, 16, 17] продемонстрували ефективність в зниженні загострень БА та досягненні контролю симптомів захворювання, що відображено на рис. 2 та 3.

Отже, будесонід/формотерол в режимі «Maintenance and Reliever Therapy» (MART) демонструє переваги для пацієнтів у всьому спектрі захворювання: від помірної до тяжкої астми (КРОК 3-4), оскільки тільки ІКС/БАТД оцінювали порівняно з іншими рівнями доз препаратів, які використовуються в клінічній практиці у порівнянні з існуючими кращими практиками. Ефективність режиму «Symbicort Maintenance and Reliever Therapy» (SMART) у запобіганні виникнення загострень БА у порівнянні з альтернативними методами лікування було продемонстровано у мережевому мета-аналізі 57 досліджень, результати яких показали, що комбінована підтримуюча та полегшуюча терапія (SMART) демонструвала кращий результат для запобігання серйозних загострень астми [6, 12]. Слід підкреслити, що дослідження цього режиму проводились для оцінки ефективності та безпеки викори-

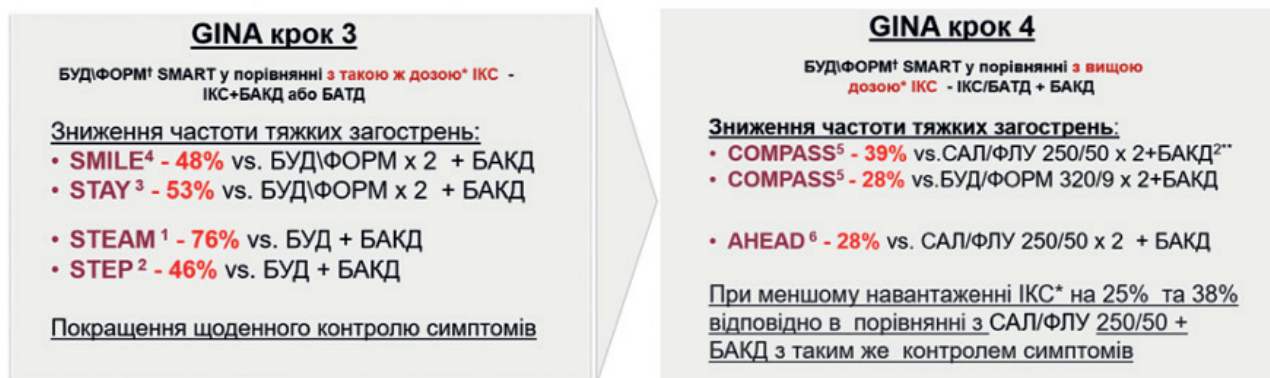


Рис. 2. Ефективність різних режимів лікування пацієнтів з БА.

Примітки: † БУД/ФОРМ 160/4,5 мкг x 2 р/доб; * BDP еквівалентна доза; SMART — «Symbicort Maintenance and Reliever Therapy»; БАКД — бета-2-агоніст короткої дії; ІКС — інгаляційний кортикостероїд; БАТД — бета-2-агоніст тривалої дії; БУД — будесонід; ФЛУ — флутиказон; ФОРМ — формотерол; р/доб — раз на добу; САЛ — сальметерол; БА — бронхіальна астма.

стання фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу в єдиному інгаляторі для базисної терапії та полегшення симптомів з використанням оригінального препарату «Симбікорт Турбухалер».

«Найкраще лікування нападу астми — за кілька днів до його виникнення...». З цим висловом важко не погодитися. Так, можливі варіанти корекції терапії БА для попередження загострення полягають у наступному: 1) Тривале збільшення об'єму терапії — пацієнти, чия астма не контролюється низькими дозами ІКС/БАТД, незважаючи на хорошу прихильність та правильну техніку інгаляції, можуть отримати користь від збільшення підтримуючої дози до середньої. Будь-яке збільшення терапії повинно бути розглянуто, як терапевтичне спостереження, і відповідь на лікування оцінена через 2-3 місяці; 2) Короткотривале збільшення об'єму терапії — періодичне

короткострокове збільшення дози ІКС на 1-2 тижні може бути необхідним, наприклад, під час вірусної інфекції або сезонної алергії. Це може бути ініційоване пацієнтом відповідно до ого письмового плану дії проти астми або медичним працівником; 3) Щоденна корекція терапії — для пацієнтів, у яких інгалятором для поліпшення симптомів є комбінація будесоніду/формотеролу або беклометазону/формотеролу (з підтримуючою терапією ІКС/формотеролом або без нього), пацієнт коригує кількість щоденних доз ІКС/формотеролу за потребою відповідно до симптомів, при цьому продовжуючи базисну терапію у запропонованих дозах. Ця стратегія знижує ризик розвитку важкого загострення, що вимагає пероральних кортикостероїдів протягом наступних 3-4 тижнів [6].

Таким чином, GINA рекомендує використовувати комбінацію ІКС/формотеролу, як переважну єдину під-

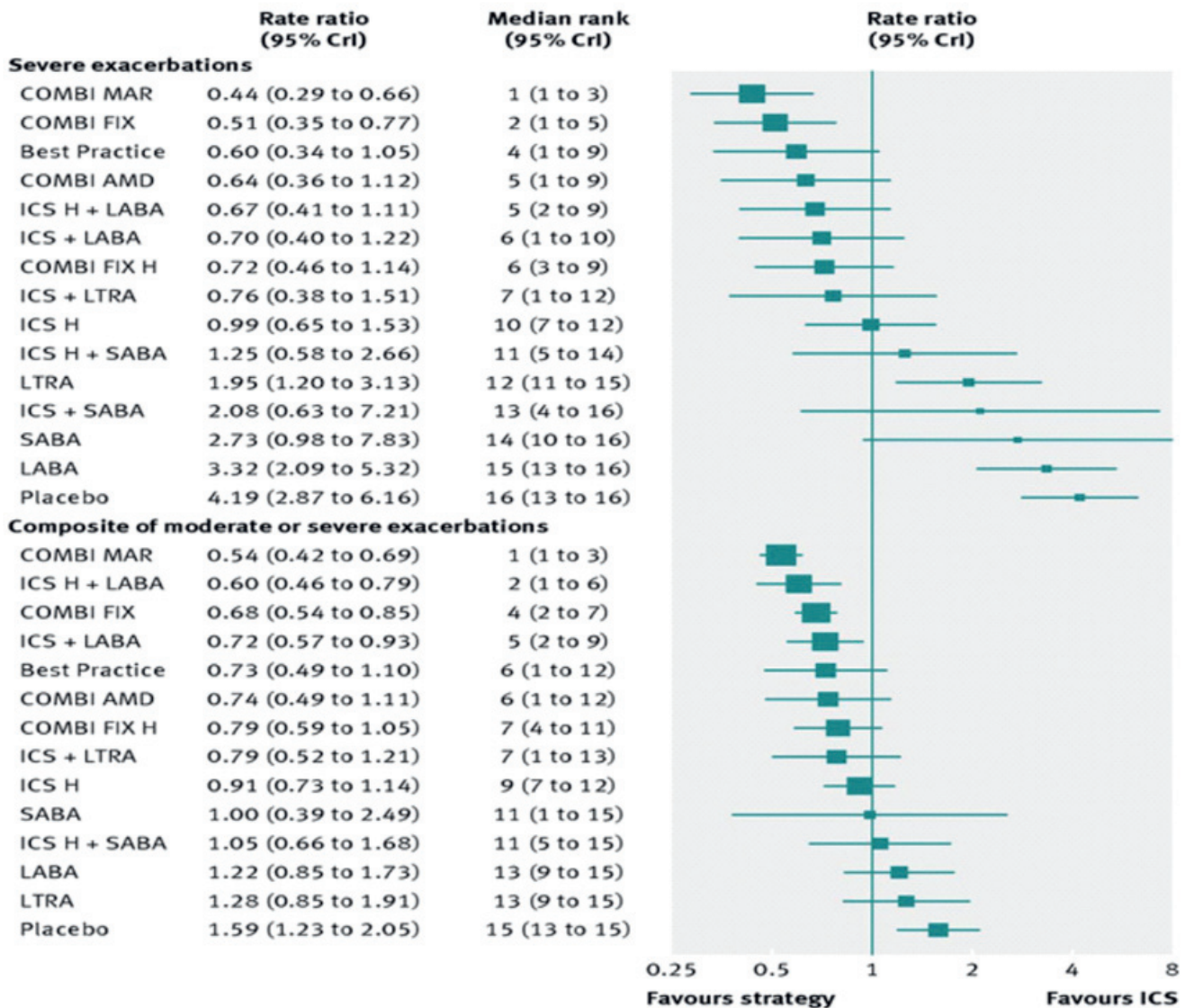


Рис. 3. Порівняльна ефективність режимів лікування БА для запобігання загострення астми.

Примітки: COMBI MAR — фіксована комбінація ІКС/БАТД як підтримуюча та полегшуюча терапія; COMBI — комбінація ІКС та БАТД в одному інгаляторі; COMBI FIX — комбінація ІКС та БАТД з фіксованою добовою дозою ІКС; ІКС — інгаляційні кортикостероїди; SABA — β -агоністи короткої дії, регулярне застосування; NS — не вказано; LABA — β -агоністи тривалої дії, регулярне застосування; LTRA — антагоніст лейкотрієнових рецепторів; Н — висока добова доза ІКС > 500 мкг в еквіваленті беклометазону; Best Practice — лікування БА згідно до діючих або місцевих рекомендацій.

тримуючу та терапію для полегшення симптомів, оскільки дослідження показали, що використання цієї терапії в якості терапії для полегшення симптомів, розпочатої пацієнтом при погіршенні симптомів, забезпечує порівнянну користь з БАКД для полегшення дисфункції гладкої мускулатури, окрім забезпечення кортикостероїдами підвищення місцевого захисту при посиленні запалення дихальних шляхів [6, 10]. Слід відзначити, що БАКД або низькі дози ІКС/формотерол, у якості терапії для полегшення симптомів, по-різному виявляють дію у попередженні загострень. При виборі Шляху 1 терапії БА, а саме ІКС/формотерол для базисної терапії та за потребою, застосування ІКС/формотерол на вимогу зменшує ризик загострень порівняно з використанням БАКД на вимогу, з аналогічним контролем симптомів та функцією легень. Навіть один день використання комбінації ІКС/формотерол (будесонід/формотерол) знижує ризик прогресування загострення та подальшого прийому оральних кортикостероїдів (ОКС). Застосування протизапального препарату може зменшити короткочасний ризик тяжких загострень за рахунок своєчасного введення збільшених доз ІКС/формотеролу у разі виникнення симптомів [13]. При виборі Шляху 2 терапії БА, а саме БАКД на вимогу, забезпечується тимчасове полегшення доти, поки причина погіршення симптомів не мине, або посилення контролюючої терапії не почне діяти (рівень доказовості А). БАКД для полегшення симптомів менш ефективні в попередженні прогресування до важкого загострення, що вимагає ОКС, ніж використання низьких доз ІКС/формотерол для полегшення симптомів [6].

Історично частота застосування БАКД для полегшення симптомів (<2 або ≥ 2 днів/тиждень) була включена в комплексну оцінку контролю симптомів. Припускалось, що потрібно розпочати контролюючу терапію або збільшити її дозу (STEP-UP) у разі, якщо пацієнту доводиться застосовувати БАКД більше 2 днів на тиждень впродовж останніх 4 тижнів. При цьому дуже важливо оцінювати безпеку застосування препаратів для лікування БА у пацієнта. Передумовами змін рекомендацій GINA були дані про ризики монотерапії БАКД та наслідки їх надмірного використання. Так, збільшення використання БАКД за потребою пов'язане з підвищеною вірогідністю розвитку тяжкого загострення в наступні дні або тижні. Надмірне вживання БАКД, яке полягає у видачі пацієнтові трьох або більше 200-дозових каністр БАКД за рік, тобто в середньому більше, ніж щоденна інгаляція, пов'язане з підвищеним ризиком серйозних загострень та зі збільшенням смертності від астми, навіть у пацієнтів, які також приймають контролюючу терапію, що містить ІКС. Тому GINA більше не рекомендує використання лише БАКД в лікуванні астми вже з кроку 1 [6, 17].

Як визначати рівень контролю за умови використання комбінації ІКС/формотерол та чи є маркером контролю частота її використання? На ці запитання також є відповіді.

Якщо пацієнт використовує ІКС/формотерол як засіб для полегшення симптомів в середньому >2 днів на тиждень, то це вже забезпечує додаткову терапію контролюючим засобом, тому подальше підвищення дози пацієнту може не знадобитись. Застосування ІКС/формотеролу як полегшуючого засобу ≤ 2 проти >2 днів/тиждень не включається в комплексну оцінку контролю симптомів. Натомість середню частоту застосування ІКС/формотеролу за останні 4 тижні слід оцінювати окремо при перегляді підтримуючої дози для пацієнта [6]. Рекомендована максимальна добова доза ІКС/формотерол для підтримуючої та полегшуючої терапії (будесонід/формотерол в режимі MART) є такою: будесонід/формотерол 200/6 мкг (доставлена доза 160/4,5 мкг) 1-2 інгаляції двічі на день як підтримуюча терапія та одна додаткова інгаляція, якщо це необхідно для полегшення симптомів. Якщо симптоми не зникають через кілька хвилин, можна зробити ще одну інгаляцію ІКС/формотеролу (будесонід/формотерол). За один раз слід робити не більше 6 інгаляцій поспіль. Максимальна добова доза формотеролу при застосуванні комбінації будесонід/формотерол складає 72 мкг для відміряної дози та 54 мкг для доставленої, що відповідає 12 дозам на добу (враховуючи дози для полегшення та підтримуючі дози в кількості 1-4 інгаляції, якщо вони використовуються) будесонід/формотеролу в дозі 160/4,5 мкг. Якщо потрібно більше, то пацієнту слід звернутися за медичною допомогою в той же день. Пацієнтам, які здійснюють більше 8 інгаляцій щодня, слід звернутися за медичною допомогою. Їх стан слід повторно оцінити та переглянути режим їх підтримуючої терапії [1].

Аналіз безпеки застосування різних фіксованих комбінацій ІКС/БАТД при лікуванні БА у клінічних дослідженнях та Кокранівській базі даних показав, що:

– лікування будесонідом/формотеролом асоціювалося з нижчим ризиком загострень астми, ніж при лікуванні тільки будесонідом, і подібним ризиком серйозних подій, пов'язаних з астмою [16];

– не було виявлено жодних проблем з безпекою, які б вплинули на вибір між комбінованими інгаляторами, які містять сальметерол та формотерол та використовуються для регулярної підтримуючої терапії у дорослих і дітей з астмою [8, 10, 15].

Але у лікаря та пацієнта нерідко виникають ще й такі запитання: 1) Чи використовується будесонід/формотерол для полегшення симптомів з такою ж частотою як і БАКД для полегшення симптомів? 2) Чи здатен пацієнт самостійно управляти чи корегувати цю терапією? 3) Як часто використовується полегшуюча терапія при лікуванні в режимі MART в реальній клінічній практиці? І на ці запитання також є відповіді. Так, у спостережному 12-місячному Європейському обсерваційному дослідженні реальної клінічної практики пацієнти, які приймали будесонід/формотерол за потребою на додаток до підтримуючої терапії, не використовували препарати

швидкої допомоги у більшості днів (рис. 4). Упродовж більшої частини днів спостереження не було необхідності в терапії за потребою (в середньому 61-66 % днів). Часте використання терапії за потребою >4 інгаляцій спостерігалось в середньому у 1-3 % днів. Отже, використання будесоніду/формотеролу в режимі MART забезпечує достатній рівень контролю астми і в умовах реальної клінічної практики [23].

Як часто загалом використовується полегшуюча терапія при лікуванні в режимі SMART? У клінічних дослідженнях режиму SMART рідко можна спостерігати високий рівень використання полегшуючої терапії; середній рівень використання становить приблизно 3-4 дози на тиждень. В режимі SMART використовувалось і до 12 інгаляцій, але менше 0,1 % пацієнтів приймали >8 інгаляцій будесоніду/формотеролу довше ніж 1 день. Електронний моніторинг підтверджує, що використання більше 8 інгаляцій на добу є рідкістю, навіть при важкій астмі. Середні дози за потребою при астмі середнього та важкого ступеня становлять ~1,1 додаткових інгаляцій на день. При цьому для всіх пацієнтів, яким призначають терапію в режимі MART, середню частоту застосування ІКС/формотеролу за потребою слід переглядати під час кожного відвідування як частину оцінки потреб пацієнта у лікуванні.

Чи може пацієнт самостійно управляти своїми симптомами при використанні режиму SMART? Кожен пацієнт з БА повинен мати письмовий план дій. Згідно цьому плану при погіршенні симптомів він може самостійно збільшувати кількість інгаляцій будесоніду/формотеролу за потребою [5, 9, 14, 18, 19, 21]. Використання будесоніду/формотеролу в якості препарату за потребою швидко полегшує симптоми за рахунок формотеролу та забезпечує додатковий протизапальний захист завдяки будесоніду, що відновлює контроль БА. Саме це демонструє рандомізоване клінічне дослідження STAY, в якому під 12-ти-місячним спостереженням знаходи-

лося 2 760 пацієнтів з астмою [14]. Отримані в ньому дані продемонстрували, що середня кількість денних або нічних інгаляцій за потребою була значно нижчою для пацієнтів, які використовували фіксовану комбінацію будесоніду/формотеролу у режимі SMART, ніж у групах, що використовували БАКД для полегшення симптомів ($p = 0,001$). Важливо, що після відновлення контролю пацієнти припиняють інгаляції за потребою, використовуючи будесонід/формотерол тільки для щоденного підтримуючого лікування, без додаткових інгаляцій за потребою [14].

Але при цьому виникають питання: а чи не призведе використання додаткових інгаляцій будесоніду/формотеролу на вимогу у режимі SMART до надмірного вживання кортикостероїдів та передозування β_2 -агоністів? Чи збільшує стероїдне навантаження на пацієнта використання режиму SMART? Відповідь на ці питання дають результати двох подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень COMPASS [9] та AHEAD [5] за участю більше ніж п'яти тисяч пацієнтів. Загалом за їх результатами у групі використання будесоніду/формотеролу в режимі SMART досягнуто такого ж контролю симптомів в порівнянні з:

- більш високими фіксованими дозами сальметеролу/флутиказону та БАКД за потребою при меншому на 25 % стероїдному навантаженні ІКС (дослідження COMPASS);

- найвищою ліцензованою дозою сальметеролу/флутиказону з меншим на 38 % стероїдним навантаженням ІКС (дослідження AHEAD).

Крім того, у шести подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях ($n = 14\ 346$) [22] вивчалася частота розвитку небажаних явищ при використанні режиму SMART. В якості первинних кінцевих точок дослідниками були обрані загальна смертність та пов'язані з астмою серйозні небажані явища (СНЯ), а в якості вторинних — СНЯ в цілому, з боку серця, небажані явища пов'я-

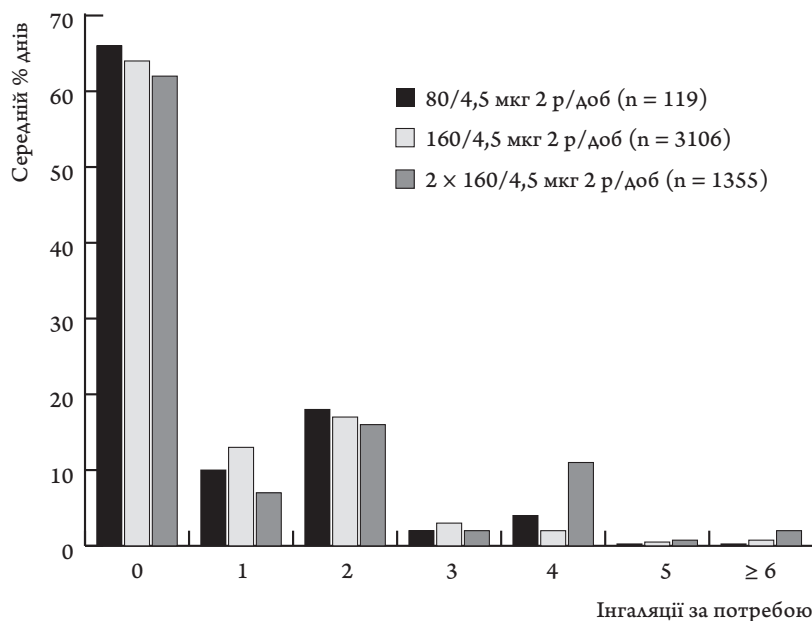


Рис. 4. Середня частка днів із додатковою інгаляцією будесонід/формотеролу за потребою.



Рис. 5. Небажані явища (НЯ) при використанні БУД/ФОРМ в режимі SMART у порівнянні з альтернативними режимами терапії фіксованими дозами.

зані з відміною терапії БА (ВНЯ) та інші. В об'єднаному аналізі даних рідкі небажані явища зустрічалися нарівні з очікуваними. Частота розвитку небажаних явищ, пов'язаних з ВНЯ та виникнення СНЯ впродовж лікування (СНЯ) була статистично значно нижчою при використанні будесоніду/формотеролу у режимі SMART по відношенню до терапії порівняння (рис. 5).

Отже, загальне зниження середніх щоденних доз ІКС та низький рівень використання терапії за потребою в режимі SMART, дає можливість зменшити небажані явища при застосуванні будесоніду/формотеролу. Пацієнти, які застосовують концепцію лікування єдиним інгалятором (фіксована комбінація будесоніду/формотерол), отримують у середньому нижчі дози ІКС, а ризик розвитку небажаних ефектів ІКС-терапії у них відповідно менший. Також в процесі аналізу результатів цих досліджень були відсутні значні відмінності з точки зору частоти розвитку клас-специфічних НЯ, пов'язаних з β_2 -адреноміметиками або ІКС, при використанні будесоніду/формотеролу у режимі SMART у порівнянні з альтернативними режимами терапії фіксованими дозами інших комбінованих препаратів [22]. Перелік та частота розвитку відповідних НЯ наведені в таблиці.

Важливою проблемою залишається також питання вартості лікування пацієнта з БА. Чи не буде лікування будесонідом/формотеролом за потребою занадто коштов-

Таблиця. Частота розвитку окремих НЯ при використанні БУД/ФОРМ в режимі SMART у порівнянні з альтернативними режимами терапії фіксованими дозами

НЯ	Пацієнти з ≥ 1 НЯ, n (%)	
	БУД/ФОРМ в режимі SMART (n = 5 584)	Група порівняння (n = 8 762)
Дисфонія	61 (1,1)	91 (1,0)
Кандидоз ротової порожнини	58 (1,0)	69 (0,8)
Тремор	33 (0,6)	67 (0,8)
Серцебиття	34 (0,6)	37 (0,4)
Пневмонія	33 (0,6)	68 (0,8)
Катаракта	3 (0,05)	4 (0,05)
Глаукома	4 (0,07)	(0,03)

ним для пацієнта та суспільства? Детермінований базовий аналіз, який використовував дані про серйозні загострення, НЯ і використання ресурсів охорони здоров'я, який був проведений з точки зору канадського державного платника при лікуванні БА [20], показав, що фіксована комбінація будесоніду/формотеролу за потребою була домінуючим варіантом лікування в аналізі базового випадку в порівнянні з використанням іншого режиму базисної терапії низькими дозами ІКС та БАКД за потребою. Використання будесоніду/формотеролу забезпечувало додаткову економію витрат у розмірі 9882 дол. США на пацієнта та приріст років життя з поправкою на його якість (QALY).

Таким чином, терапія фіксованою комбінацією будесоніду/формотеролу у режимі єдиного інгалятора для базисної терапії та полегшення симптомів допомагає досягти основних цілей лікування БА, а саме: досягнення контролю симптомів та зниження майбутніх ризиків, що повністю відповідає останнім рекомендаціям GINA [6]. Цей режим у порівнянні з альтернативними режимами терапії фіксованими дозами інших комбінованих препаратів та БАКД за потребою знижує ризик загострень, дає менше стероїдне навантаження на пацієнта при співставному рівні контролю БА [5, 7].

Висновки

1. При виборі режиму лікування астми необхідна особлива увага щодо ефективності та безпеки препаратів, що забезпечується вибором переважного шляху терапії.

2. Переважний шлях лікування пацієнта з астмою — є найкращим режимом терапії для більшості пацієнтів, оскільки він базується на доказовій базі ефективності, безпеки, доступності та вартості на популяційному рівні.

3. Використання фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу як протизапального засобу для полегшення симптомів та на додаток до підтримуючої терапії дозволяє досягти основних цілей лікування астми, а також супроводжується нижчим ризиком пов'язаних з нею серйозних небажаних явищ фармакотерапії.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THERAPY OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA USING A SINGLE INHALER

S. V. Zaikov^{1,2}, A. Ye. Bogomolov³, N. A. Hritsova^{1,2}, L. V. Veselovsky^{1,2}

¹National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

²State Institution «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³National Pirogov memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. Selection of adequate therapy for bronchial asthma (BA) by a doctor directly affects not only the level of control over the patient's symptoms, his compliance, but also improves the patient's quality of life and avoids his disability. Doctors and patients are already accustomed to the fact that inhaled glucocorticosteroids (ICS) are the most effective anti-inflammatory drugs for the treatment of asthma. However, the response to ICS varies among patients, so some may require a medium-dose ICS if their asthma is not controlled or if they have asthma exacerbations. Among the existing following fixed combinations of ICS/ long-acting β_2 -agonists (LABA), which are approved for regular use from the 3rd step of BA treatment, only two are currently available in Ukraine — budesonide + formoterol and fluticasone propionate + salmeterol. GINA recommends the use of an ICS/formoterol combination as the preferred single maintenance and palliative therapy because studies have shown that use of this therapy as a patient-initiated symptomatic palliative therapy when symptoms worsen provides comparable benefit to short-acting β_2 -agonists (SABA) for the relief of smooth muscle dysfunction. In addition to providing corticosteroids with an increase in local protection in case of increased inflammation of the respiratory tract Budesonide/formoterol fixed-dose single-inhaler therapy for basic therapy and symptom relief helps achieve the main goals of AD treatment, namely achieving symptom control and reducing future risks, fully consistent with the latest GINA guidelines. This regimen, in comparison with alternative regimens of therapy with fixed doses of other combined drugs and SABA as needed, reduces the risk of exacerbations, gives a lower steroid burden on the patient with a comparable level of BA control.

Key words: bronchial asthma, single inhaler therapy, effectiveness, safety.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА

С. В. Зайков^{1,2}, А. Е. Богомолов³, Н. А. Грицова^{1,2}, Л. В. Веселовский^{1,2}

¹Национальный университет охраны здоровья Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

²Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

³Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

Резюме. Подбор адекватной терапии бронхиальной астмы (БА) врачом напрямую влияет не только на уровень контроля над симптомами пациента, его комплаенс, но позволяет улучшить уровень качества жизни пациента и избежать его инвалидизации. Врачи и пациенты уже привыкли к тому, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения астмы. Однако реакция на прием ИКС отличается у разных пациентов, поэтому некоторым из них может потребоваться средняя доза ИКС, если их астма не контролируется или у них отмечаются обострения БА. Среди существующих следующих фиксированных комбинаций ИКС/ β_2 -агонистами длительного действия (БАДД), одобренных для регулярного применения с 3-го шага лечения БА, в Украине на сегодняшний день имеются только две — будесонид+формотерол и флутиказона пропионат+сальметерол. GINA рекомендует использовать комбинацию ИКС/формотерол, как преимущественную единую поддерживающую и терапию для облегчения симптомов, поскольку исследования показали, что использование этой терапии для облегчения симптомов, начатой пациентом при их ухудшении, обеспечивает сравнительную пользу с β_2 -агонистами короткого действия (БАКД) для облегчения дисфункции, кроме обеспечения кортикостероидами повышения местной защиты при усилении воспаления дыхательных путей. Терапия фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора для базисной терапии и облегчения симптомов помогает достичь основных целей лечения БА, а именно: достижение контроля симптомов и снижение будущих рисков, что полностью соответствует последним рекомендациям GINA. Этот режим по сравнению с альтернативными режимами терапии фиксированными дозами других комбинированных препаратов и БАКД при необходимости снижает риск обострений, дает меньшую стероидную нагрузку на пациента при сопоставимом уровне контроля БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия единым ингалятором, эффективность, безопасность.

ЛІТЕРАТУРА

1. Інструкція для медичного застосування препарату Симбікорт Турбухалер. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/5433/01/01, UA/5433/01/02 та UA/5433/01/03, затверджені Наказом МОЗ України №485 від 16.03.2021 з необмеженим строком дії з 16.03.2021 р.
2. Інструкція для медичного застосування препарату СЕРЕТИД™ ДИСКУС™, 1 доза препарату містить 50 мкг сальметеролу мікронізованого та 500 мкг флутиказону пропіонату (мікронізованого). Реєстраційне посвідчення UA/8524/01/03, затверджене Наказом МОЗ України №1498 від 20.07.2021 з необмеженим строком дії з 13.07.2018 р.
3. Фещенко ЮІ, та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма. Київ: Національна академія медичних наук України, 2019, 113 с.
4. Adapted from Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org.
5. Bousquet J, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med.* 2007;101:2437-2446.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org.

REFERENCES

1. Instruktziya dlya medychnoho zastosuвання preparatu Symbikort Turbukhaler. Rejestratsiyni posvidchennya MOZ Ukrainy № UA/5433/01/01, UA/5433/01/02 ta UA/5433/01/03, zatverdzeni Nakazom MOZ Ukrainy №485 vid 16.03.2021 z neobmezhenym strokom diyi z 16.03.2021 r.
2. Instruktziya dlya medychnoho zastosuвання preparatu SERETYD™ DYSKUS™, 1 doza preparatu mistyt' 50 mk-h sal'meterolu mikronizovanoho ta 500 mk-h flyutykazonu propionatu (mikronizovanoho). Rejestratsiynne posvidchennya UA/8524/01/03, zatverdzhene Nakazom MOZ Ukrainy №1498 vid 20.07.2021 z neobmezhenym strokom diyi z 13.07.2018 r.
3. Feshchenko YU I, ta in. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Bronkhial'na astma. Kyiv: Natsional'na akademiya medychnykh nauk Ukrainy, 2019, 113 s.
4. Adapted from Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org.
5. Bousquet J, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med.* 2007;101:2437-2446.

7. Demoly P, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med.* 2009;103:1623-1632.
8. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; Issue 12. Art. No.: CD009019.
9. Kuna P, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61:725-736.
10. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD004106.
11. Levin M, et al. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13:100125.
12. Loymans RJB, et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;345:1-16.
13. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Efficacy and Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Adolescents with Mild Asthma. *Lancet Respir Med.* 2021;9:149-158.
14. O'Byrne PM, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-136.
15. O'Shea O, Stovold E, Cates CJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue Art. No.: CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub3.
16. Peters S, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med.* 2016;375:850-860.
17. Press Releases from the ATS. New: Global Initiative for Asthma (GINA) 2021 Exec. Summary on Asthma Management and Prevention 18.10.2021. Ел. ресурс, режим доступу: <https://www.thoracic.org/about/newsroom/press-releases/journal/2021/global-initiative-for-asthma-2021.php>.
18. Rabe KF, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129:246-256.
19. Rabe KF, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006;368:744-753.
20. Sadatsafavi M, et al. The cost-effectiveness of as-needed budesonide-formoterol versus low-dose inhaled corticosteroid maintenance therapy in patients with mild asthma in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17:108.
21. Scicchitano R, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1403-1418.
22. Sears MR, et al. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir Med* 2009;103:1960-1968.
23. Stahlberg B 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 Pharm Ther.* 2015;53(6):447-455.
6. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2022. Available from: www.ginasthma.org
7. Demoly P, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med.* 2009;103:1623-1632.
8. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; Issue 12. Art. No.: CD009019.
9. Kuna P, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61:725-736.
10. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD004106.
11. Levin M, et al. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13:100125.
12. Loymans RJB, et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;345:1-16.
13. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Efficacy and Safety of As-Needed Budesonide-Formoterol in Adolescents with Mild Asthma. *Lancet Respir Med.* 2021;9:149-158.
14. O'Byrne PM, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-136.
15. O'Shea O, Stovold E, Cates CJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue Art. No.: CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub3.
16. Peters S, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med.* 2016;375:850-860.
17. Press Releases from the ATS. New: Global Initiative for Asthma (GINA) 2021 Exec. Summary on Asthma Management and Prevention 18.10.2021. Ел. ресурс, режим доступу: <https://www.thoracic.org/about/newsroom/press-releases/journal/2021/global-initiative-for-asthma-2021.php>.
18. Rabe KF, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129:246-256.
19. Rabe KF, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006;368:744-753.
20. Sadatsafavi M, et al. The cost-effectiveness of as-needed budesonide-formoterol versus low-dose inhaled corticosteroid maintenance therapy in patients with mild asthma in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17:108.
21. Scicchitano R, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1403-1418.
22. Sears MR, et al. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir Med* 2009;103:1960-1968.
23. Stahlberg B 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 Pharm Ther.* 2015;53(6):447-455.

Відомості про авторів**С. В. Зайков**

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фізіотерії і пульмонології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна.
E-mail: zaikov1960@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

А. Є. Богомолов

Доктор медичних наук, професор,
професор кафедри фізіотерії з курсом клінічної імунології та алергології
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5336-4858>

Н. А. Гріцова

Кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3904-3628>

Л. В. Веселовський

Кандидат медичних наук,
асистент кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
9, вул. Дорогожичська, м. Київ, 04112, Україна
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2583-9107>

Information about authors**S. V. Zaikov**

PhD in Medicine, Professor
Professor of the department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine
E-mail: zaikov1960@gmail.com

A. Ye. Bogomolov

PhD in Medicine, Professor
Professor of the Department of phthysiology, clinical immunology and allergology
National Pirogov Memorial Medical University
56, Pirogov str., 21018, Vinnytsya, Ukraine

N. A. Hritsova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate professor of the department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

L. V. Veselovsky

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of the department department of phthysiology and pulmonology
National University of Healthcare of Ukraine named after P.L. Shupyk
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 08.11.2022 р.
Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2022 р.