

Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 2014

Н.М.Ненашева

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

Резюме

Рассматриваются некоторые основные изменения в Глобальной инициативе по бронхиальной астме (БА) (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2014), касающиеся определения, фенотипов и ступенчатой терапии БА. Обсуждается обоснование применения режима единого ингалятора с помощью препарата будесонид / формотерол в ступенчатой терапии БА, являющегося, наряду с применением ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в качестве поддерживающей терапии + β_2 -агонисты короткого действия по потребности, предпочтительным выбором при контролирующей терапии БА у взрослых и подростков на ступенях лечения 3–4 (GINA).

Ключевые слова: бронхиальная астма, GINA (2014), режим единого ингалятора, будесонид / формотерол.

Single inhaler strategy in stepwise therapy of bronchial asthma: GINA 2014 update

N.M.Nenasheva

State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia, 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia

Summary

Major advances of GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2014 pertinent to definition, phenotypes and stepwise approach for adjusting treatment of asthma have been viewed in the article. The attention was focused on combinations of low-dose inhaled steroid (ICS) / formoterol (FOR) both as maintenance and reliever therapy (single inhaler strategy) or ICS / long-acting β_2 -agonist (LABA) as maintenance therapy plus short-acting β_2 -agonist (SABA) as-needed that are preferred options for treatment steps 3–4 in adults and adolescents. GINA experts emphasize that the single inhaler strategy is the treatment of choice for asthma patients with steps 3–4 experienced ≥ 1 exacerbation during the previous year. Administration of budesonide (BUD) / FOR as a single inhaler is recommended for patients > 18 years old with insufficient asthma control and frequent need in SABA. BUD / FOR as a single maintenance and reliever inhaler could reduce frequency of severe asthma exacerbations requiring hospitalizations and use of systemic steroids, improve asthma symptoms and lung function when compared to other treatment regimens. Preventive effects of BUD / FOR combination are provided by anti-inflammatory effect which is timely amplified by additional inhalations of the drug.

Key words: bronchial asthma, GINA 2014, single inhaler strategy, budesonide / formoterol.

GINA (2014): определение и фенотипы бронхиальной астмы (БА)

Глобальная инициатива по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) – основной международный документ по БА, служащий для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями с целью распространения информации о подходах к диагностике и лечению БА, а также для внедрения результатов научных исследований в стандарты лечения БА. Начиная с 2002 г., доклад рабочей группы GINA (Ассамблеи GINA) ежегодно пересматривается и публикуется на сайте www.ginasthma.org [1]. Многие национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в т. ч. Российского респираторного общества, базируются на принципах GINA [2]. В новой версии GINA (2014) содержатся значимые изменения и существенные дополнения, которые касаются:

- определения заболевания;
- подтверждения диагноза БА, в т. ч. у пациентов, уже получающих лечение;

- практических инструментов оценки контроля над симптомами и факторами риска неблагоприятных исходов БА;
- комплексного подхода к терапии БА, при котором признается основная роль ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и обеспечивается индивидуализированная терапия с учетом характеристик пациента, факторов риска, предпочтений больного и практических аспектов;
- акцента максимальной пользы, которая может быть получена при использовании доступных лекарственных препаратов при правильной технике их применения и адекватной приверженности больного лечению, что позволяет избежать увеличения объема (*step-up*) терапии;
- континуума ведения пациента с ухудшением БА, начиная от самоведения с использованием письменного плана действий при БА, до первичной медицинской или скорой помощи при необходимости. Кроме того, в GINA (2014) включены 2 новые главы: глава 5, посвященная диагнозам БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и синдрому сочетания или перекреста БА

и ХОБЛ (*asthma-COPD overlap-syndrome*, ACOS); глава 6, посвященная диагностике и лечению БА у детей не старше 5 лет.

Обновленное определение заболевания заключается в следующем: БА является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Этим определением, принятым на основании консенсуса экспертов, подчеркивается гетерогенность БА в отношении различных фенотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- *аллергическая БА*: наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. При исследовании индуцированной мокроты до лечения у пациентов с этим фенотипом БА часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. У пациентов с фенотипом аллергической БА обычно отмечается хороший ответ на терапию иГКС;
- *неаллергическая БА*: у некоторых взрослых БА не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. У этих пациентов часто отмечается не очень хороший ответ на иГКС;
- *БА с поздним дебютом*: у некоторых больных, особенно женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. У этих больных чаще отсутствует аллергия, требуются более высокие дозы иГКС или отмечается относительная рефрактерность к терапии ГКС;
- *БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей*: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА отмечается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- *БА у больных с ожирением*: у пациентов с ожирением и БА отмечаются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Выделение этих фенотипов БА значимо, прежде всего, для подбора эффективной фармакотерапии БА. Как известно, иГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля над БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов. Однако в исследовании по изучению прогнозирования ответа на иГКС (PRICE), в котором было показано, что краткосрочный ответ на иГКС определяет долгосрочную эффективность, у 40 % больных

ответа на иГКС не установлено [3]. Наибольший эффект от лечения иГКС отмечается у лиц с эозинофильной БА [4]. Формирование не эозинофильного, а, скорее, нейтрофильного воспаления при БА обуславливается курением [5] и сопутствующим ожирением [6, 7]. Показан нейтрофильный тип воспаления у женщин с поздней менопаузальной БА [8]. У этих пациентов, равно как и у больных БА с фиксированной, малообратимой обструкцией дыхательных путей, вряд ли будет отмечен оптимальный ответ на монотерапию иГКС, им целесообразно назначение комбинированных препаратов: иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или в качестве альтернативы – иГКС + антилейкотриеновые препараты (АЛП). При терапии иГКС и ДДБА отмечаются спарринговые эффекты, способствующие эффективному редуцированию воспаления в дыхательных путях, снижению бронхиальной гиперреактивности и, возможно, ремоделированию бронхиальной стенки, уменьшению симптомов и потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), увеличению функции легких, сокращению числа обострений и риска летального исхода от БА [9]. В результате комбинации иГКС + ДДБА достигается контроль над БА у многих больных при меньшей дозе иГКС, улучшаются качество жизни и приверженность лечению [10, 11].

Ступенчатая терапия БА согласно GINA (2014)

Целью терапии является достижение контроля над БА, причем важна оценка контроля не только над симптомами, но и над рисками неблагоприятных исходов БА. Для правильного выбора лечения экспертами GINA (2014) рекомендуется классификация контроля над симптомами и оценка рисков обострений, развития фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лекарственной терапии (табл. 1).

Лекарственные препараты для лечения БА делятся на следующие 3 категории:

- препараты для контроля над симптомами: применяются для регулярного поддерживающего лечения. При их применении уменьшается воспаление дыхательных путей, контролируются симптомы и редуцируются будущие риски обострений и снижения функции легких;
- препараты, при помощи которых купируются симптомы ("скорая помощь"): ими обеспечиваются все пациенты с БА для применения по необходимости, при возникновении симптомов затрудненного дыхания, включая периоды ухудшения и обострения БА. Их применение также рекомендуется для профилактического использования перед физической нагрузкой. Уменьшение потребности в этих препаратах (в идеале – полное ее отсутствие), является важной целью и мерой успеха лечения БА;
- дополнительная терапия для пациентов с тяжелой БА: эти препараты могут применяться при наличии персистирующих симптомов и / или

Таблица 1
Оценка контроля над БА у взрослых, подростков и детей (адаптировано из GINA 2014, Box 2–2)
Table 1
Assessment of asthma control in adults, adolescents and children according to GINA (adopted from GINA 2014, Box 2–2)

А. Контроль над симптомами БА				
За последние 4 нед. у пациента отмечались:		Уровень контроля над БА		
		хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
ночные пробуждения из-за БА	да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/>			
потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю	да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/>			
любое ограничение активности из-за БА	да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
Оценка факторов риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями				
Измерение ОФВ ₁ в начале терапии, спустя 3–6 мес. лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшей персональной легочной функции пациента, затем периодически – для продолжения оценки риска				
Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:		Наличие ≥ 1 из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются		
неконтролируемые симптомы чрезмерное использование КДБА (> 1 ингалятора 200 доз в месяц) неадекватная терапия ИГКС (ИГКС не назначались; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции) низкий ОФВ ₁ , особенно при < 60 %долж. существенные психологические или социально-экономические проблемы контакт с триггерами (курение, аллергены) коморбидные состояния (ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия) эозинофилия мокроты или крови беременность				
Другие важные независимые факторы риска обострений:				
интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА				
≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес.				
Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей				
Отсутствие или недостаточная ИГКС-терапия				
Экспозиция табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов				
Низкий исходный ОФВ ₁ , хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови				
Факторы риска развития НЭ при приеме лекарственных препаратов:				
системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или сильнодействующих ИГКС, а также P ₄₅₀ -ингибиторов				
локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции				

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НЭ – нежелательные эффекты.

обострения, несмотря на лечение высокими дозами препаратов для контроля над симптомами (обычно высокие дозы ИГКС и ДДБА) и терапию модифицируемых факторов риска.

В табл. 2 представлена рекомендованная GINA (2014) ступенчатая терапия БА, которая в основном осталась прежней, но в нее внесены некоторые дополнения, касающиеся возможности применения низких доз ИГКС уже на ступени 1, а также использования комбинации ИГКС / формотерол (ФОРМ) в качестве препарата для купирования симптомов, т. е. возможность применения режима единого ингалятора на ступенях 3–5 терапии. Регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности на ступени 1 рассматривается для пациентов с риском обострений (категория доказательности В).

Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии БА по GINA (2014)

Предпочтительным выбором контролирующей терапии БА у взрослых и подростков на ступени 3–5 (см. табл. 2) является комбинация ИГКС / ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или комбинация низких доз ИГКС / ФОРМ (БУД или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности, т. е. применение режима единого ингалятора. Причем на ступени 4 приоритетно применение низких доз ИГКС / ФОРМ в качестве поддерживающей терапии и по потребности.

Экспертами GINA отмечается, что режим единого ингалятора с помощью ИГКС / ФОРМ является первостепенным выбором у пациентов, которым

требуется лечение БА, соответствующее ступени 3–4 и имеющих в анамнезе ≥ 1 обострения за последний год (категория доказательности А) [1].

Препарат Симбикорт® Турбухалер (БУД / ФОРМ) в режиме единого ингалятора зарегистрирован в Российской Федерации в декабре 2006 г. Имеется обширный опыт применения данного препарата в реальной клинической практике в режиме единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов.

Режим единого ингалятора, или SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) заключается в применении БУД / ФОРМ (Симбикорт®) в дозе 80 / 4,5 мкг или 160 / 4,5 мкг утром и вечером + по потребности. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. В случае дальнейшего нарастания симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но ≤ 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения > 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до ≤ 12 в сутки на непродолжительное время. У пациентов, применяющих > 8 ингаляций в сутки, рекомендуется пересмотр терапии. Симбикорт® Турбухалер 80 / 4,5 мкг / доза и 160 / 4,5 мкг / доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет [12]. Применение препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора показано пациентам старше 18 лет с недостаточ-

ным контролем над БА и необходимостью в частом применении КДБА.

Профилактика обострений БА с помощью режима единого ингалятора БУД / ФОРМ (Симбикорт®)

БА — заболевание, характеризующееся вариабельным проявлением клинических симптомов; обострение может развиваться у любого пациента, независимо от тяжести БА, хотя, безусловно, при тяжелой БА обострения развиваются значительно чаще, чем при легкой и среднетяжелой БА [13]. Частые обострения у больных БА связаны с более выраженным снижением функции легких, а тяжелые обострения, кроме того, — также с риском смертельного исхода [14, 15].

В исследовании *T.R.Bai et al.* [14] на протяжении 11 лет оценивалась функция легких и частота обострений у взрослых больных ($n = 93$) среднетяжелой и тяжелой БА. По результатам исследования, у больных с частыми обострениями БА отмечалась более низкая функция легких и ускоренное снижение ОФВ₁ в среднем за 1 год (30,2 мл) по сравнению с пациентами с редкими обострениями БА (16,9 мл). Персистирующие неконтролируемые симптомы БА связаны с риском развития тяжелого обострения БА, а значимым предиктором тяжелого обострения является уже перенесенное обострение в предыдущий год, потребовавшее применения оральных ГКС или госпитализации, или обращения за неотложной помощью, а также низкий показатель отношения

Таблица 2
Ступенчатый подход к контролю над симптомами и минимизации будущих рисков БА
(адаптировано из GINA, 2014, Box 3–5)

Table 2
Stepwise approach to control of symptoms and minimizing the future risk (adopted from GINA 2014, Box 3–5)

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
		Низкие дозы иГКС	Низкие дозы иГКС / ДДБА*	Средние / высокие дозы иГКС / ДДБА	Назначить добавочную терапию, например анти-IgE
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть дозы иГКС	Антагонисты АЛП Низкие дозы теофиллина*	Средние / высокие дозы иГКС Низкие дозы иГКС + АЛП или + теофиллин*	Высокие дозы иГКС + АЛП или + теофиллин*	Добавить низкие дозы оральных ГКС
Купирование симптомов	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы иГКС / ФОРМ**		
Не забудьте:					
• обучить пациента и обеспечить информацией (индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярный осмотр)					
• провести лечение сопутствующих заболеваний и факторов риска (курение, ожирение, депрессия)					
• посоветовать нефармакологические методы лечения и стратегии (физическая активность, снижение массы тела, меры по избеганию контактов с аллергенами и триггерами)					
• рассмотреть переход на ступень вверх (<i>step-up</i>), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но вначале – проверить правильность диагноза, технику ингаляции и комплаентность пациента					
• рассмотреть переход на ступень вниз (<i>step-down</i>), если симптомы контролируются на протяжении 3 мес. + низкий риск обострений					
Прекращение лечения иГКС не рекомендуется					

Примечание: * – для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы иГКС; ** – низкие дозы иГКС / ФОРМ в качестве препарата, купирующего симптомы для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида (БУД) / ФОРМ или низкие дозы беклометазона / ФОРМ в качестве единого лечения (поддерживающего / контролирующего и облегчающего / купирующего симптомы).

Notes: * theophylline is not recommended for children 6–11 years old; the preferred maintenance treatment step 3 is average-dose ICS; ** low doses of ICS / formoterol as-needed in patients to whom low-dose budesonide / formoterol or low-dose beclomethasone / formoterol was administered as single treatment for maintenance / control and reliever symptoms.

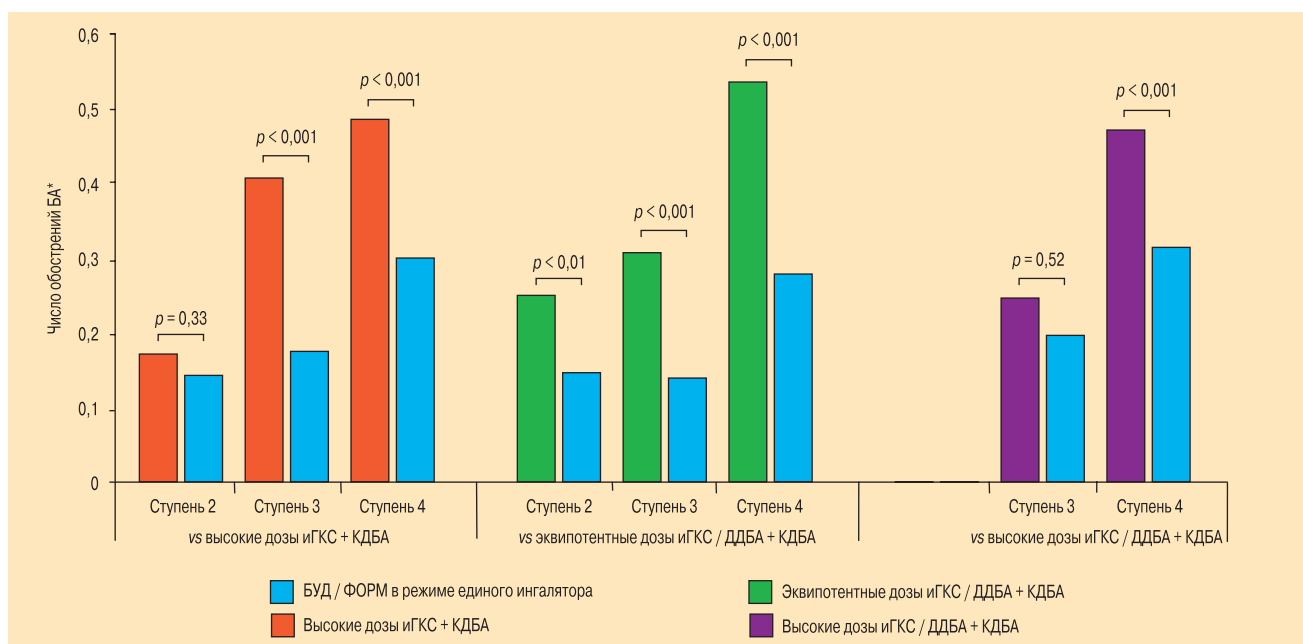


Рис. 1. При применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота обострений БА по сравнению с традиционными режимами фармакотерапии на всех ступенях терапии БА по GINA [19]

Примечание: * – на 1 пациента в год.

Fig. 1. Administration of budesonide / formoterol as a single inhaler reduced asthma exacerbation rate in comparison to standard pharmacotherapy in all treatment steps according to GINA [19]

ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких, высокая бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия крови и мокроты [15].

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано снижение частоты обострений у пациентов с персистирующей БА в результате терапии различными комбинациями иГКС / ДДБА [10], но при применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора проявляется максимальный эффект в отношении профилактики обострений БА. Эта стратегия изучалась в нескольких обширных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях. Показано, что в случае применения БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота тяжелых обострений БА, требующих госпитализации и назначения системных ГКС, уменьшаются симптомы БА и улучшается функция легких при сравнении с терапией 4-кратной дозой БУД или применением БУД / ФОРМ для поддерживающей терапии и КДБА для купирования симптомов [16–18]. Этот эффект наблюдался у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой средними дозами иГКС или их комбинацией с ДДБА, имеющих к тому же в анамнезе тяжелые обострения БА.

В ретроспективном анализе 5 больших рандомизированных клинических исследований ($n > 12\ 000$) сравнительной эффективности БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора, по сравнению с различными режимами традиционной терапии показаны преимущества данной стратегии на всех ступенях терапии (GINA) в отношении снижения числа тяжелых обострений БА (рис. 1) [19].

Самой частой причиной обострений БА у взрослых и детей являются вирусные респираторные ин-

фекции, часто приводящие к потере контроля над БА и развитию обострения даже у пациентов с хорошо контролируемой БА. Снижение риска их развития было показано на фоне терапии иГКС / ДДБА по сравнению с монотерапией иГКС [20], что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте комбинированных препаратов.

В ретроспективном аналитическом исследовании изучалась связь респираторных инфекций (простудных заболеваний) и тяжелых обострений БА у больных ($n = 12\ 507$), участвовавших в 5 крупных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях, в ходе которых оценивалась стратегия применения БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора в сравнении с другими режимами терапии (иГКС / ДДБА в фиксированных тех же или более высоких дозах + КДБА или ФОРМ по потребности) [21]. Тяжелыми обострениями БА считались обострения, потребовавшие назначения системных ГКС на ≥ 3 дня и / или госпитализации, или обращения за неотложной помощью. Обострением БА, связанным с острой респираторной инфекцией (ОРИ), считалось обострение, развившееся в течение 14 дней с момента начала простудного заболевания. Как и ожидалось, в результате анализа показано, что частота ОРИ не различалась у пациентов, получавших разные режимы терапии иГКС / ДДБА (20–22 % за 1 год наблюдения). Увеличение частоты ОРИ отмечалось в осенне-зимний период, средняя продолжительность составляла 7 дней. Частота тяжелых обострений БА была значимо ниже среди пациентов, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора по сравнению с другими стратегиями (9–13 и 12–22 % соответственно). В период ОРИ также установлено преимущество БУД / ФОРМ в режиме

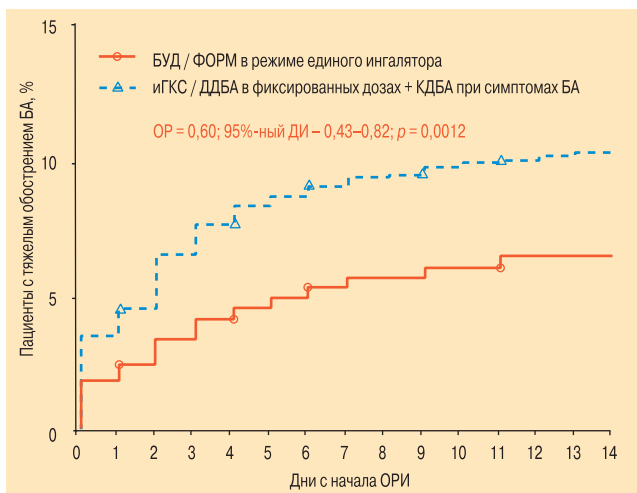


Рис. 2. При применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота обострений БА, связанных с ОРВИ [21]
Примечание: ОР – отношение рисков.
Fig. 2. Administration of BUD / FOR as a single inhaler reduced frequency of asthma exacerbations related to acute respiratory infections (HR is hazard ratio) [21]

единого ингалятора в отношении снижения риска обострений БА на 36 % по сравнению с режимом поддерживающей терапии фиксированными дозами иГКС / ДДБА + КДБА по потребности (рис. 2). Максимальная разница в частоте тяжелых обострений БА, связанных с ОРВИ, была выявлена между режимами единого ингалятора БУД / ФОРМ (снижение обострений на 52 %) и эквивалентных фиксированных доз иГКС / ДДБА + КДБА по потребности, что может указывать на значимость своевременного увеличения противовоспалительной терапии БА с помощью дополнительных доз иГКС в сочетании с ДДБА в отношении профилактики развития обострения БА.

В 2 кохрейновских обзорах (2013), включавших в анализ 13 и 4 клинических исследования сравнительной эффективности режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ и традиционных режимов фармакотерапии БА, показано явное преимущество режима SMART в отношении снижения риска развития тяжелых, требующих применения системных ГКС, обострений БА [22, 23].

Таким образом, у пациентов из группы риска по развитию обострений БА при использовании

иГКС / ФОРМ (БУД / ФОРМ, Симбикорт®) в качестве единого ингалятора значительно редуцируются обострения и обеспечивается такой же уровень контроля над БА на относительно низких дозах иГКС по сравнению с фиксированными дозами иГКС / ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или по сравнению с высокими дозами иГКС + КДБА по потребности (категория доказательности А) [1].

Механизм действия режима единого ингалятора БУД / ФОРМ (Симбикорт®) при БА

При вариабельном течении БА требуется быстрое реагирование на появление симптомов, которые в большинстве случаев купируются КДБА. В случае назначения препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора для купирования симптомов применяется дополнительная ингаляция БУД / ФОРМ, что возможно благодаря быстрому наступлению бронхолитического эффекта ФОРМ (в течение 1–3 мин). Кроме того, ФОРМ характеризуется дозозависимым бронхолитическим действием, в отличие от салметерола. ФОРМ, как и другие ДДБА, помимо расслабления гладкомышечной мускулатуры бронхов, обладает и небольшим противовоспалительным эффектом, проявляющимся в подавлении высвобождения медиаторов из тучных клеток, снижении эксудации плазмы и торможении нейтрофильного воспаления [24]. Обоснованием стратегии единого ингалятора, помимо эффектов ФОРМ, является и дополнительный противовоспалительный эффект БУД (рис. 3), ингалируемого одновременно с ФОРМ для купирования симптомов, что, как и ожидалось, проявится в дополнительном клиническом эффекте в отношении снижения частоты развития обострений БА. Быстрое противовоспалительное действие иГКС было продемонстрировано при использовании 1 высокой дозы БУД (2 400 мкг). В данном случае уже через 6 ч после ингаляции значительно снизился уровень эозинофилов в мокроте и бронхиальная гиперреактивность в тесте с гипертоническим раствором у больных БА легкой степени [25]. Сейчас уже хорошо известен синергизм иГКС и ДДБА на клеточном уровне при воздействии на рецепторы [9, 24].

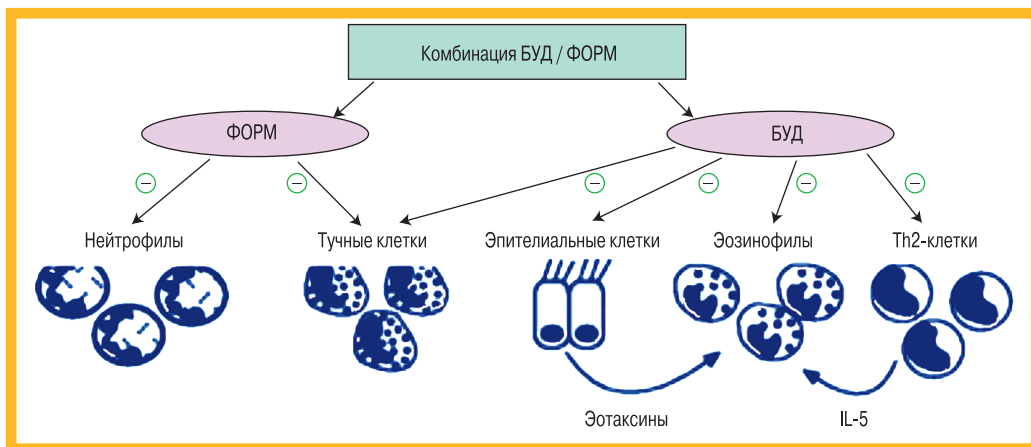


Рис. 3. Противовоспалительный эффект БУД / ФОРМ (по P.J. Barnes) [24]
Fig. 3. Antiinflammatory effect of BUD / FOR according to P.J. Barnes [24]

Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы, при воздействии β_2 -агонистов увеличивается ядерная транслокация глюкокортикоидных рецепторов и непрямым путем оказывается влияние на них через активацию митогенактивированной протеинкиназы. При воздействии ДДБА активируются неактивные глюкокортикоидные рецепторы, которые становятся более чувствительными для стероидзависимой активации. В свою очередь, иГКС повышают экспрессию гена β_2 -адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране. Помимо этого, иГКС препятствуют десенситизации β_2 -адренорецепторов. В нескольких исследованиях продемонстрирован противовоспалительный эффект комбинации БУД / ФОРМ, который значительно превышает таковой при монотерапии БУД. При воздействии БУД / ФОРМ значительно редуцируется индуцированная специфическим аллергеном эозинофилия мокроты, ранняя и поздняя астматические реакции, предотвращается бронхиальная гиперреактивность и увеличивается число миофибробластов в подслизистом слое бронхов с одновременным уменьшением площади гладких мышц в ответ на провокацию аллергена [26].

При увеличении дозы иГКС одновременно с дополнительными ингаляциями ДДБА в период появления первых признаков обострения БА (нарастание симптомов), который продолжается обычно 5–7 дней, возможно предотвращение дальнейшего развития обострения (рис. 4) [27] при условии, что пациент ощущает и адекватно оценивает данные симптомы. Установлена зависимость эффекта БУД от дозы и частоты применения во время периодов нестабильного течения БА [28]. При увеличении не только дозы (400–1 600 мкг), но и кратности применения БУД (2–4 раза в день в одной и той же суточной дозе) более выражено улучшалась функция легких и снижалось эозинофильное воспаление. Данный факт, вероятно, также принимает участие в механизме защитного эффекта режима SMART в отношении обострений БА [28].

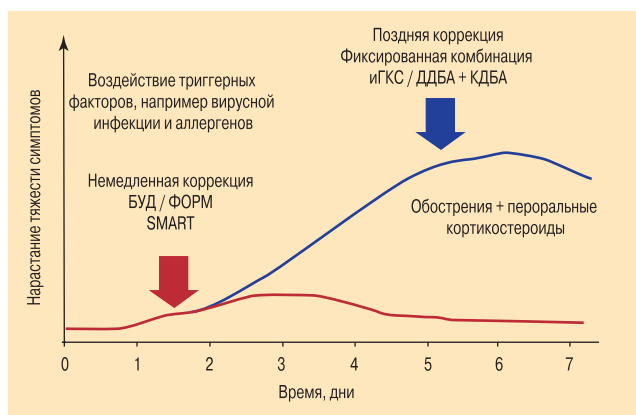


Рис. 4. Возможные исходы при использовании различных режимов терапии БА при ухудшении симптомов заболевания [23]
Fig. 4. Possible outcomes in different treatment strategies for asthma worsening [23]

Таким образом, в основе профилактического действия БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора, в отношении обострений БА лежит противовоспалительный эффект, своевременно и многократно усиленный дополнительными ингаляциями препарата, что позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие обострения БА.

Эффективность режима единого ингалятора в отношении контроля над БА

Долгосрочные цели терапии БА заключаются в следующем:

- достижение хорошего контроля над симптомами БА и поддержание нормального уровня активности;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и НЭ терапии [1, 2].

Как уже обсуждалось, применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора по сравнению с традиционными режимами фармакотерапии БА является эффективной стратегией в отношении не только профилактики обострений БА, но и контроля над симптомами.

В исследовании, проведенном с участием больных БА из 12 городов России ($n = 1\,000$), оценивался уровень контроля над БА (клинически и с применением вопросников ACQ-5 и АСТ) в зависимости от тяжести течения заболевания и получаемой терапии [29]. Самые высокие показатели контроля над БА были зарегистрированы в подгруппе больных, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора (рис. 5), причем шансы установления контроля над БА у этих пациентов оказались значительно выше, чем при использовании любой другой терапии (отношение шансов – ОШ – 1,96 (1,189–36 219); $p = 0,135$) [29].

В недавнем исследовании, проведенном в азиатских странах в условиях реальной клинической практики, показано, что при использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора на протяжении 12 нед. у взрослых ($n = 862$) с неконтролируемой БА (при

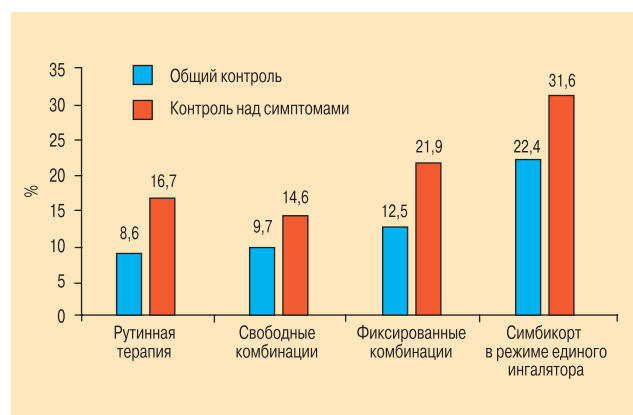


Рис. 5. Доля больных, достигших общего контроля и контроля над симптомами БА на фоне различной базисной терапии [29]
Fig. 5. Proportion of patients achieved the general control and asthma symptom control with different maintenance therapy [29]

различной терапии) значительно улучшился контроль: результат теста ACQ-5 существенно снизился с базального уровня $1,62 \pm 1,00$ на $0,58 \pm 0,93$ балла (95%-ный доверительный интервал – $0,51-0,64$; $p < 0,0001$), повысились уровень ОФВ₁, редукция дневных и ночных симптомов, улучшилось качество жизни [30].

В североамериканском исследовании, в которое были включены взрослые пациенты с неконтролируемой БА ($n = 1\ 835$), рандомизированные в 26-недельное лечение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора в сравнении со стандартными режимами лечения, в соответствии с рекомендациями GINA продемонстрировано, что пропорция пациентов с хорошо контролируемой БА значительно повысилась среди больных, получавших лечение в режиме единого ингалятора по сравнению с традиционными стратегиями (45 % vs 40 %; ОШ – 1,39; $p < 0,01$), несмотря на существенное уменьшение ($p < 0,0001$) у этих пациентов средней суточной дозы иГКС на 31 % [31].

В упоминавшемся анализе 5 больших рандомизированных клинических исследований ($n > 12\ 000$) сравнительной эффективности БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора по сравнению с различными режимами традиционной терапии, показано, что пропорция больных, достигших контроля на различных ступенях терапии по GINA в результате режима SMART, была такой же или несколько выше, что и в результате лечения иГКС / ДДБА в тех же или более высоких дозах, применяемых в режиме стабильного дозирования с КДБА по потребности [19].

Клинический опыт показывает, что приверженность лечению БА уменьшается с усложнением режима терапии [27]. В частности, применение нескольких ингаляторов, особенно разных, вводят пациентов в заблуждение [32]. Кроме того, многие из них склонны прекратить терапию иГКС при уменьшении симптомов БА, что особенно опасно в случае применения иГКС и ДДБА из отдельных ингаляторов. Фиксированные комбинации иГКС / ДДБА позволяют избежать монотерапии ДДБА, а применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора гарантирует применение иГКС даже по потребности, т. е. при любом эпизоде дыхательного дискомфорта, когда пациент пользуется препаратом для купирования симптомов БА.

Таким образом, преимущества стратегии единого ингалятора заключаются в упрощении режима лечения, что, вероятно, способствует более высокой приверженности лечению, а стало быть, и лучшему контролю над БА, который достигается у такой же или чуть выше пропорции больных, но при меньшей дозе иГКС по сравнению с традиционными стратегиями лечения БА.

Безопасность режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ (Симбикорт®)

Безопасность БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора проанализирована в 6 двойных слепых рандо-

мизированных клинических исследованиях, проведенных у подростков и взрослых со среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 14\ 346$) в сравнении с традиционными режимами терапии персистирующей БА (5 584 пациента получали БУД / ФОРМ / SMART, 8 762 – фиксированные дозы БУД / ФОРМ, или флутиказона пропионат / салметерол, или монотерапию иГКС + КДБА по потребности) [33]. Показано, что при использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора не повышается риск смертельного исхода или развития тяжелых НЭ, в т. ч. кардиологических, а, напротив, снижается риск тяжелых НЭ вследствие БА (госпитализация по поводу БА). Применение БУД / ФОРМ для поддерживающей терапии БА и купирования симптомов не сопровождается повышением частоты возможных НЭ, характерных для иГКС или ДДБА, обусловленных дополнительными ингаляциями БУД и ФОРМ (табл. 3) [33]. Как видно из табл. 3, все НЭ возникали очень редко как в группе пациентов, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора, так и среди больных, получавших иГКС / ДДБА или иГКС + КДБА по потребности.

Примечательно, что среднее число дополнительных ингаляций БУД / ФОРМ, применяемого в режиме SMART, как правило, не превышает 1 в день, а в течение 59 % дней у больных вообще не возникло потребности в дополнительных ингаляциях, что было продемонстрировано в нескольких ключевых исследованиях [16, 34, 35].

При субанализе, проведенном среди больных 50 лет и старше ($n = 4\ 347$), показана аналогичная всей популяции пациентов безопасность режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ. По результатам этого обширного анализа убедительно продемонстрировано, что применение дополнительных доз ФОРМ совместно с БУД в случае необходимости при ухудшении контроля над БА сопровождается снижением риска НЭ, связанных с БА; не увеличи-

Таблица 3
Частота развития НЭ, возможно, связанных с применением β_2 -агонистов или иГКС, у больных, получавших БУД / ФОРМ в режиме SMART или препараты сравнения [33]

Table 3
Frequency of adverse events probably related to use of β_2 -agonists or ICS in patients treated with BUD / FOR as a single inhaler (SMART strategy) or comparator [33]

НЭ	Пациенты, отметившие, по крайней мере 1 НЭ, n (%)	
	БУД / ФОРМ SMART, n = 5 584	Препараты сравнения, n = 8 762
Дисфония	61 (1,1)	91 (1,0)
Оральный кандидоз	58 (1,0)	96 (0,8)
Тремор	33 (0,6)	67 (0,8)
Сердцебиение	34 (0,6)	37 (0,4)
Пневмония	33 (0,6)	68 (0,8)
Катаракта	3 (0,05)	4 (0,05)
Глаукома	4 (0,07)	3 (0,03)

вается также и риск развития класс-специфических НЭ, связанных с ДДБА и / или иГКС. Этот вывод имеет особое значение, т. к. опровергается гипотеза о потенциальном риске длительного применения ДДБА в отношении развития десенситизации β_2 -адренорецепторов. По крайней мере, при совместном применении с БУД эффективность ФОРМ в отношении купирования острых симптомов БА и предотвращения развития обострений не снижается. Известно, что изолированное применение ДДБА при БА категорически не рекомендуется.

Таким образом, применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора является безопасной стратегией лечения БА у подростков и взрослых.

Заключение

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, при оценке контроля над БА включаются 2 домена: контроль над симптомами и факторами риска неблагоприятных исходов БА (прежде всего, обострений), определяющих объем фармакотерапии. Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и / или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска. Режим единого ингалятора с помощью иГКС / ФОРМ (БУД / ФОРМ в России) является предпочтительным выбором у взрослых и подростков с БА на ступенях 3 и 4, наравне с применением фиксированных низких (средних) доз иГКС / ДДБА + КДБА по потребности. При использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается риск развития тяжелых обострений и достигается контроль над БА на относительно низких дозах иГКС. У взрослых и подростков с БА, имеющих ≥ 1 обострения в предшествующий год, применение БУД / ФОРМ в качестве единого ингалятора является более эффективным при уменьшении обострений, чем те же самые дозы иГКС / ДДБА в качестве постоянной поддерживающей терапии фиксированными дозами, или более высокие дозы иГКС.

Литература / References

- GINA 2014. www.ginasthma.org
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; 2: 11–32. / Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).
- Martin R.J., Szefer S.J., King T.S. et al. National Heart, Lung, and Blood Institutes Asthma Clinical Research Center. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 73–80.
- Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.

- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822–833.
- Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1486–1493.
- Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology*. 2013; 18: 447–454.
- Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O. et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy*. 2010; 65: 1306–1312.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 182–191.
- Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserion T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; Apr. 14; (4): CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.
- Bateman E.D., Boushey H.A., 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: 836–844.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт Турбухалер 80 / 4,5 мкг и 160 / 4,5 мкг. Регистрационное удостоверение П № 13167/01. (Изменение № 2 от 21.02.13). / Prescription Drug Leaflet for Symbicort Turbuhaler 80 / 4.5 μ g and 160 / 4.5 μ g. Registration number П № 13167/01 (change N2, 21.02.13) (in Russian).
- Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 405–413.
- Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 452–456.
- Wu A.C., Tantisira K., Li L. et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest*. 2011; 140: 100–107.
- O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
- Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. 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.
- Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide / formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol / fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101: 2437–2446.
- 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.
- Prazma C.M., Kral K.M., Gul N. et al. Controller medications and their effects on asthma exacerbations temporally associated with upper respiratory infections. *Respir. Med.* 2010; 104: 780–787.
- Reddel H., Jenkins C., Quirce S. et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 584–593.
- 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. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
23. 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. Dec 16; 12:CD009019.
24. Barnes P.J. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 587–595.
25. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
26. Kelly M., O'Connor T., Leigh R. et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 349–356.
27. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. *J. Asthma.* 2005; 42 (9): 715–724.
28. Toogood J.H., Baskerville J.C., Jennings B. et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 70 (4): 288–298.
29. 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. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA. *Pul'monologiya.* 2011; 6: 87–93 (in Russian).
30. Nanshan Zhong, Jiangtao Lin, Parthiv Mehta et al. Real-life effectiveness of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy in Asthma Patients Across Asia. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13 (22). DOI: 10.1186/1471-2466-13-22.
31. Söes-Petersen U., Kava T., Dahle R. et al. Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best standard treatment in asthma in an attempted 'real life' setting. *Clin. Respir. J.* 2011; 5 (3): 173–182.
32. van der Palen J., Klein J.J., van Herwaarden C.L.A. et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1034–1037.
33. Sears M., Radner F. Safety of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir. Med.* 2009; 103: 1960–1968.
34. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. 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.
35. Rabe K.F., Pizzichini E., Størlberg B. et al. Budesonide / formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: A randomised, double-blind trial. *Chest.* 2006; 129: 246–256.

Поступила 22.12.14
УДК 616.248-085.243

Received December 22, 2014
UDC 616.248-085.243

Информация об авторе

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Author information

Nenasheva Natal'ya Mikhaylovna, MD, Professor of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Симбикорт® Турбухалер® в режиме SMART* – один ингалятор для поддерживающей и симптоматической терапии БА



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений БА¹
- Быстро облегчает симптомы²
- Действует на воспаление при каждой ингаляции²
- Обеспечивает достижение контроля БА¹

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01 (Изменение №2 от 21.02.2013); ЛСР-002623/07 (Изменение №2 от 21.02.2013). Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный. Состав: каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ Будесонида 80 мкг и Формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг, Будесонида 320 мкг и Формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и β₂-адреностимуляторов короткого действия, в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β₂-адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ. Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, <50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия. Противопоказания: повышенная чувствительность к Будесониду, Формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6 лет при применении Будесонида/Формотерола 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, детский возраст до 12 лет при применении Будесонида/Формотерола 320/9 мкг. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоза, сахарный диабет, неконтролируемая гипокальциемия, идиопатический гипертрофический субартериальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызывать удлинение QT-интервала). Применение во время беременности и кормления грудью: нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместном использовании Формотерола и Будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу Будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли Формотерол или Будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт® может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка. Способ применения и дозы. Бронхиальная астма. А. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза. 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций, два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза – 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза – 1–2 ингаляции два раза в день. В. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет ввиду отсутствия клинических данных. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β₂-адреномиметиков незначительные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА. 1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256. 2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг. Регистрационное удостоверение П N013167/01. (Изменение от 17.10.2014).

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_671 736 011_06/02/2015

AstraZeneca