

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Статья посвящена концепции ранней терапии больных с интермиттирующим и легким течением бронхиальной астмы с использованием фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих бета2-агонистов. Описаны основные патофизиологические и молекулярные механизмы данной терапии, а также синергизм ее компонентов и локальные противовоспалительные эффекты.

Значительное внимание уделено обоснованию различных стратегий назначения комбинаций, содержащих стероиды, в качестве начальной терапии: регулярному назначению фиксированных доз, использованию единого ингалятора для поддерживающей и симптоматической терапии, включающей ИКС у больных с интермиттирующей и легкой БА, отказу от регулярной терапии и использованию комбинаций только для терапии по требованию. Подчеркивается, что основанием для применения подобной стратегии служат низкая приверженность регулярной терапии ИКС у пациентов с редкими симптомами и нежелательность полной отмены низких доз ИКС у больных с легким течением заболевания из-за высокого риска развития обострений.

Существующие на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о том, что концепция раннего назначения комбинаций по потребности позволяет сочетать симптоматическую и противовоспалительную терапию в рамках стартового лечения больных с легкими формами бронхиальной астмы.

Ключевые слова: астма, ингаляционные кортикостероиды, бета2-агонисты.

Z.R. AISANOV, MD, Prof., E.N. KALMANOVA, O.Y. STULOVA

Pirogov Russian National Research Medical Institute

EARLY PRESCRIPTION OF INHALATION CORTICOSTEROID IN BRONCHIAL ASTHMA

The article is devoted to the concept of early treatment of patients with intermittent and slight course of bronchial asthma with the use of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists. It describes the basic pathophysiological and molecular mechanisms of this therapy, and the synergy of its components and the local anti-inflammatory effects.

Considerable attention is paid to the justification of different strategies for the prescription of steroid-containing combinations as initial therapy: regular prescription of fixed doses, use of a single inhaler for maintenance and symptomatic therapy, including ICS for patients with intermittent and mild BA, abandonment of regular therapy and use of combinations only for therapy on demand. It is emphasized that the basis for the application of such a strategy is low adherence to regular ICS therapy in patients with rare symptoms and undesirability of complete withdrawal of low dose ICS in patients with the light course of the disease because of the high risk of exacerbations.

Current evidence suggests that the concept of early prescription of combinations on demand allows combining symptomatic and anti-inflammatory therapy as part of the start of treatment of patients with mild bronchial asthma.

Keywords: asthma, inhaled corticosteroids, beta2-agonists.

По данным разных авторов, от 50 до 75% больных бронхиальной астмой (БА) страдают легкой формой заболевания, однако риск обострения не всегда адекватно оценивается [1]. Долгосрочными целями лечения БА, включая легкое течение заболевания, являются контроль симптомов и минимизация рисков будущих обострений, развития фиксированной бронхиальной обструкции и побочных эффектов проводимой терапии [2]. Тем не менее течение астмы во многих случаях не удается контролировать, несмотря на имеющиеся на сегодняшний день в распоряжении врача эффективные лечебные режимы [1, 3].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Симптомы БА связаны не только с бронхоконстрикцией, но и с воспалением дыхательных путей (ДП) [4–8], и обе группы препаратов – как бета2-агонисты (Б2А), так и ингаляционные кортикостероиды (ИКС) обладают быстрым противовоспалительным действием.

Ингаляционные Б2А помимо расслабляющего действия на гладкую мускулатуру бронхов обладают и небронходилатационными эффектами, что обуславливает их влияние на обострения астмы. Бета-агонисты спо-

способны влиять на проникновение плазмы в слизистую ДП [9], тем самым снижая ее отек, через бета2-рецепторы влияя на эндотелиальные клетки и посткапиллярные вены. Было показано быстрое протективное влияние Б2А на бронхоконстрикцию, вызванную аденозином, которая в большей степени опосредована медиаторами тучных клеток, а не прямым бронхоспастическим эффектом (как в случае с гистамином и метахолином) [10].

Быстрое противовоспалительное воздействие однократной высокой дозы ИКС было показано у астматиков с существенным снижением уровня эозинофилов мокроты, оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, когда терапия показывала бронхопротективные эффекты по отношению к различным бронхопровокационным агентам и снижала кровонаполнение и отек слизистой бронхов [10–13]. Эти эффекты имеют достаточно сложную природу и частично могут объясняться снижением активности тучных клеток и их повышенным апоптозом.

ИКС и Б2А оказывают противовоспалительное действие не только по отдельности, но и взаимодействуя между собой, взаимно влияя и усиливая фармакологические эффекты друг друга при воздействии на клеточные мишени. Эти взаимодействия очень важны для использования их в качестве комбинированной симптоматической терапии.

ИКС увеличивают количество и чувствительность бета2-рецепторов к воздействию ингаляционных бета-агонистов, а последние, в свою очередь, повышают транслокацию глюкокортикоидных рецепторов из цитозоля в ядро, активируя их и делая более чувствительными по отношению к препаратам соответствующего механизма действия (рис. 1) [14].

ИКС и Б2А оказывают противовоспалительное действие не только по отдельности, но и взаимодействуя между собой, взаимно влияя и усиливая фармакологические эффекты друг друга при воздействии на клеточные мишени

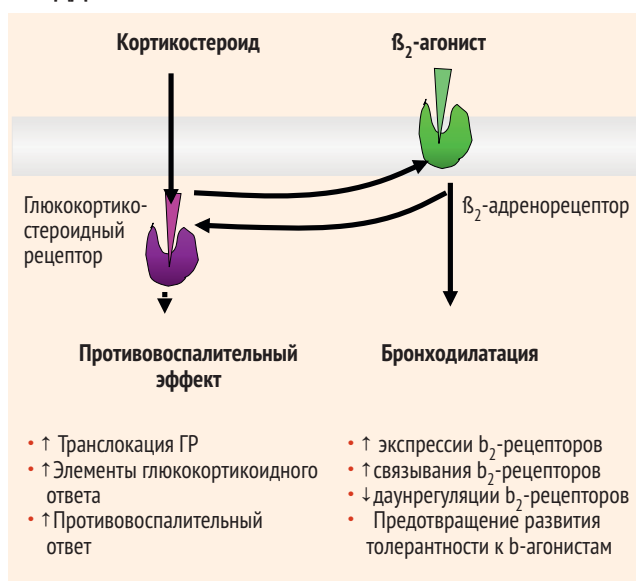
В отношении применения комбинации ИКС и Б2А важным представляется то, что оба компонента демонстрируют синергизм в отношении подавления высвобождения хемокинов (особенно вовлеченных в мобилизацию лимфоцитов и эозинофилов) из бронхиального эпителия и гладкомышечных клеток [15, 16]. Интересно то, что *in vitro* кортикостероиды ингибируют выведение Б2А гладкомышечными клетками бронхов и сосудов посредством быстрого (15-минутной продолжительности) негеномного эффекта, тем самым продлевая местное действие Б2А [17].

ОБОСНОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ИКС БОЛЬНЫХ С ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ И ЛЕГКОЙ БА

Синергизм компонентов и локальные противовоспалительные эффекты

Так как воспалительный процесс имеет место даже на ранних стадиях заболевания [18, 19], то его лечение является приоритетной задачей терапии БА [20].

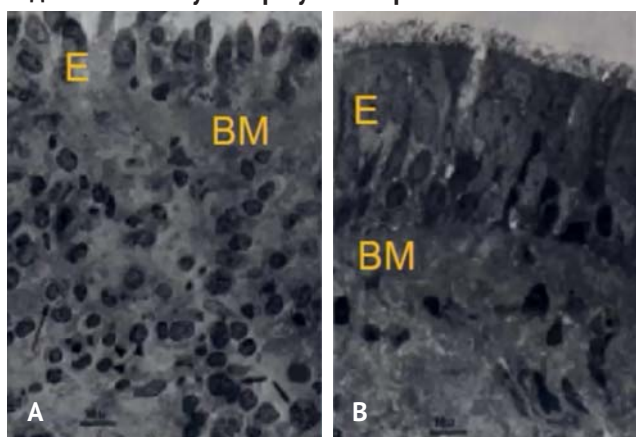
Рисунок 1. Взаимодействие между кортикостероидами и ДДБА



В связи с этим особую ценность приобретают исследования, подтверждающие влияние ингаляционных стероидов не только на клинические и функциональные показатели, но и непосредственно на морфологическую структуру бронхиального дерева. В одном из таких исследований было продемонстрировано, что ингаляционная терапия будесонидом в течение 3 мес. достоверно улучшала клинические показатели у 14 больных с недавно установленным диагнозом БА, такие как: суммарный балл симптомов астмы, ОФВ₁, ФЖЕЛ, утренние и вечерние показатели ПСВ [21].

Данное исследование также показало, что ИКС уменьшали общую воспалительную реакцию дыхательных путей. Помимо того, что отмечалось исчезновение эозинофилов, имело место и существенное снижение количества мононуклеарных клеток. Эти изменения сопровождалось улучшением структуры эпителия с восстановлением интраэпителиальных нервов (рис. 2) [21].

Рисунок 2. Уменьшение воспалительной реакции дыхательных путей в результате применения ИКС



Эти наблюдения подтверждают, что стероиды не только влияют на количество различных воспалительных клеток, но и делают обратимыми деструктивные процессы в эпителии, чего до сих пор не продемонстрировал ни один класс препаратов.

Подходы к терапии ИКС при БА

Признание несоответствия между существующими рекомендациями и реальной клинической практикой, несмотря на большое количество руководств и образовательных инициатив [22], привело к появлению ряда исследований по изучению эффективности различных стратегий улучшения приверженности терапии и клинических исходов. Наиболее хорошо изученной, обоснованной и традиционно применяемой стратегией всегда считалась регулярная поддерживающая терапия комбинациями ИКС/ДДБА, при использовании которой больной получает фиксированные высокие дозы ИКС [23].

Также популярной стратегией является применение одной и той же фиксированной комбинации ИКС/ДДБА и для регулярной, и для симптоматической терапии (так называемый режим SMART – **S**ingle **M**aintenance and **R**eliever **T**herapy). Этот подход снижает риск тяжелых обострений у взрослых и подростков [24–26], а также у детей в возрасте 4–11 лет [27]. С использованием методологии скрытого электронного мониторинга ингаляторов было показано, что режим SMART снижал количество дней с плохой приверженностью терапии ИКС по сравнению со стандартной регулярной терапией с двукратным приемом фиксированной комбинации [25]. Вероятно, что улучшение приверженности является одной из причин уменьшения риска тяжелых обострений, а также повышения дозы в результате самостоятельного ее титрования в ответ на ухудшение течения заболевания [25]. Необходимо отметить, что в России режим SMART зарегистрирован для Симбикорта с 12 лет.

Признание несоответствия между существующими рекомендациями и реальной клинической практикой привело к появлению ряда исследований по изучению эффективности различных стратегий улучшения приверженности терапии и клинических исходов

Низкая приверженность регулярной терапии ИКС

Несмотря на то, что регулярное назначение фиксированных доз ИКС широко применяется как наиболее эффективная терапия в лечении астмы различной тяжести, тем не менее данная терапия характеризуется низким уровнем приверженности пациентов к их использованию в качестве контролирующей терапии при интермиттирующем и легком течении заболевания. Это является причиной нежелания врачей назначать ИКС подобным пациентам. Низкая приверженность в этом случае вполне объяснима, т. к. больным, не имеющим каких-

либо постоянных симптомов, предлагается принимать регулярную терапию. Базы данных реальной клинической практики показывают, что большинство пациентов, которым назначена регулярная терапия стабильными дозами, принимают терапию ИКС от случая к случаю, используя примерно от 2 до 4 упаковок в течение года [23, 28].

Базы данных реальной клинической практики показывают, что большинство пациентов, которым назначена регулярная терапия стабильными дозами, принимают терапию ИКС от случая к случаю, используя примерно от 2 до 4 упаковок в течение года

Даже среди больных, госпитализированных вследствие тяжелого обострения, приверженность лечению ИКС снижается до 50% от назначенной дозы в течение 1 нед. после выписки из стационара [29]. И хорошо известно, что низкая приверженность приводит к недостаточно эффективному воздействию на воспаление, лежащее в основе заболевания, к повышенному риску обострений и риску летального исхода [30, 31–36]. Кроме того, чрезмерное использование монотерапии короткодействующими бета2-агонистами (КДБА) как единственно возможной симптоматической терапии при легкой астме приводит к тому, что регулярная терапия ИКС назначается с запозданием [37] и пациент достаточно долго не принимает никакой противовоспалительной терапии.

Риск полной отмены низких доз ИКС у больных с легким течением заболевания

В крупном метаанализе, посвященном вопросу отмены ИКС, в который было включено 1775 научных публикаций (из них 172 соответствовали критериям обзорных статей), было показано, что отмена низких доз ИКС у пациентов, получавших регулярную стероидную терапию в течение 6 мес., влечет за собой существенное повышение риска развития обострений (38%) в группе пациентов, прекративших прием низких доз ИКС [38], в то время как у больных, продолживших терапию низкими дозами ИКС, этот риск составлял 16%. Кроме того, отмечалось дополнительное клинически значимое ухудшение показателей легочной функции (ОФВ₁, утренней пиковой скорости выдоха) и суммарных баллов симптомов астмы у пациентов после отмены низких доз ИКС.

На сегодняшний день насчитывается по меньшей мере 6 исследований, в которых изучались эффекты деэскалации терапии с переходом от комбинации ИКС/ДДБА к монотерапии ИКС [39–44].

Данные этих исследований подтверждают, что в группах пациентов после отмены ДДБА и перехода на терапию только ИКС повышался риск развития обострений по сравнению с больными, продолжившими комбинированную терапию.

Проводились также исследования отмены ИКС и перехода на терапию антагонистами лейкотриенов у больных с персистирующей и легкой астмой, которые продемонстрировали, что прекращение стероидной терапии и переход на лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к достоверному повышению риска развития обострений у астматиков [45, 46].

Однако следует отметить, что в вышеприведенные исследования включались пациенты со стабильными симптомами в течение 4 нед., хотя в соответствии с основными международными рекомендациями решение об уменьшении объема терапии может быть принято через 12 нед. стабильного состояния на фоне назначенного лечения. Подобное сокращение вводного периода до 4 нед. могло быть причиной преселекции больных с низкой приверженностью терапии низкими дозами ИКС и привести к недооценке рисков, связанных с прекращением приема стероидной терапии.

Комбинированная терапия по потребности – сочетание симптоматического и противовоспалительного эффектов

Все эти факторы стали причиной того, чтобы рассмотреть возможность альтернативного подхода к симптоматической терапии путем назначения фиксированной комбинации ИКС с ДДБА без поддерживающей терапии [47, 48]. Обоснованием этой стратегии является то, что: а) пациент с астмой получает помимо бронходилататоров еще и терапию, влияющую на воспаление, всегда лежащее в основе появления симптомов; б) появляется возможность избежать повышенного использования КДБА; в) такой подход позволяет титровать дозы ДДБА и ИКС в соответствии с потребностями пациентов. В этом случае больные автоматически получают дозу ИКС в рамках симптоматической терапии, результатом чего является повышение дозы ИКС по мере того, как отмечается ухудшение течения заболевания. Однако эта стратегия работает только в том случае, если бета-адренергический компонент имеет быстрое начало действия для немедленного купирования симптомов.

Существует много доказательств того, что комбинация ИКС и быстродействующих Б2А эффективна в том случае, если назначается по потребности в ответ на появление симптомов при любой тяжести течения астмы.

Существует много доказательств того, что комбинация ИКС и быстродействующих Б2А эффективна в том случае, если назначается по потребности в ответ на появление симптомов при любой тяжести течения астмы

В одном из исследований, проведенных в популяции взрослых пациентов, страдающих легкой астмой, было показано, что симптоматическая терапия ИКС и КДБА в одном ингаляторе так же эффективна, как и регулярное лечение ИКС [49].

Однако при назначении ИКС/КДБА отмечалось достоверно меньшее количество тяжелых обострений, чем при монотерапии КДБА, что подтверждает дополнительный положительный эффект стероидного компонента комбинированной симптоматической терапии.

У больных же с легкой БА в исследовании BEST было показано, что использование беклометазона дипропионата (БДП) и сальбутамола в одном ингаляторе не уступало по своей эффективности регулярной поддерживающей терапии ИКС [50]. В другом исследовании, проведенном среди пациентов с легким и среднетяжелым течением БА, было продемонстрировано, что время, в течение которого была отмечена неэффективность терапии, было примерно одинаковым и при назначении БДП и сальбутамола по потребности (в разных ингаляторах), и поддерживающей дозы ИКС, доза которых корректировалась через 6-недельные интервалы в зависимости от решения врача [51]. В похожем исследовании, в котором использовались отдельные ингаляторы для ИКС и КДБА для симптоматической терапии и регулярной терапии у детей [52], был показан сопоставимый уровень риска отсутствия эффективности терапии по сравнению с регулярной терапией фиксированными дозами ИКС. В этих исследованиях, возможно, был недооценен эффект в группе комбинированной симптоматической терапии, т. к. в случае использования препаратов в отдельных ингаляторах не было полной уверенности и контроля приема пациентом стероидного компонента, который был бы гарантирован в случае использования фиксированной комбинации.

Кроме того, в одной из опубликованных работ комбинация будесонида/формотерола (БУД/ФОР), назначаемая по потребности, продемонстрировала свое преимущество перед формотеролом (ФОР) в способности снижать уровень экспираторной фракции оксида азота (FeNO) и улучшать легочную функцию у больных с интермиттирующей астмой и повышенным исходным уровнем FeNO [53]. У больных со среднетяжелой и тяжелой БА в рамках программы Symbicort SMART комбинация БУД/ФОР, назначаемая в дополнение к поддерживающей терапии, снижала частоту тяжелых обострений по сравнению с таковой при приеме ФОР или тербуталина [54]. Все это указывает на необходимость проведения широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для более глубокого изучения эффективности терапии ИКС/ДДБА по потребности у больных с легкой астмой [55, 56].

Таким образом, несмотря на то, что главными факторами, обосновывающими применение ИКС при интермиттирующей астме, являются присутствие воспаления [57] и то, что ИКС способны снижать риск тяжелых обострений у больных с интермиттирующими симптомами [58], на сегодняшний день мало данных о наличии четкого ориентира, при наличии которого необходимо начать терапию ИКС. Исследования, проведенные с использованием опросников, показывают, что ИКС обычно назначаются в случае устойчивого ухудшения уровня контроля БА [22].

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По всей видимости, РКИ, в ходе которых изучались бы комбинации ИКС/ДДБА быстрого действия в качестве симптоматической терапии, могли бы оказаться наиболее важными для современной реальной клинической практики. Подобные РКИ нуждаются в правильном подборе основных конечных точек (критериев эффективности), отражающих уровень клинического контроля, риск обострений, показатели воспаления дыхательных путей [59]. В этих исследованиях помимо эффективности было бы необходимо также исследовать серьезные побочные эффекты и фармакоэкономические показатели по сравнению с таковыми при применении регулярной комбинированной поддерживающей терапии [60].

В связи с вышеизложенным было спланировано проведение исследований программы SYGMA (SYmbicort Given as needed in Mild Asthma – Симбикорт по потребности при легкой астме), которые в настоящее время находятся в стадии завершения. Целью этой программы было изучение эффективности и безопасности БУД/ФОР, принимаемого по потребности у больных с легкой астмой. В программу входят 2 исследования III фазы (SYGMA1 [NCT02149199, зарегистрированное 16 мая 2014 г.] и SYGMA2 [NCT02224157, зарегистрированное 19 августа 2014 г.]), в которых сравниваются БУД/ФОР по потребности с регулярной терапией БУД плюс тербуталин по потребности или с тербуталином по

потребности без регулярной терапии. В качестве первичных конечных точек были выбраны: контроль симптомов астмы [2] (определяемый по количеству недель с хорошо контролируемым течением заболевания) и годовая частота тяжелых обострений. Вторичные конечные точки включали в себя: среднее изменение пред-бронходилатационного объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) от исходных показателей; суммарный балл по вопроснику контроля астмы (Asthma Control Questionnaire – ACQ5), качество жизни, контроль симптомов астмы, количество ингаляций, измеренное с помощью электронного монитора использования Турбухалера (Turbuhaler® Usage Monitor – TUM), процент дней использования контролирующего препарата и побочные эффекты [61].

В настоящее время данные исследования завершены, ожидается опубликование их результатов, которые, несомненно, окажут влияние на дальнейшие подходы к терапии больных с интермиттирующей и легкой персистирующей БА.

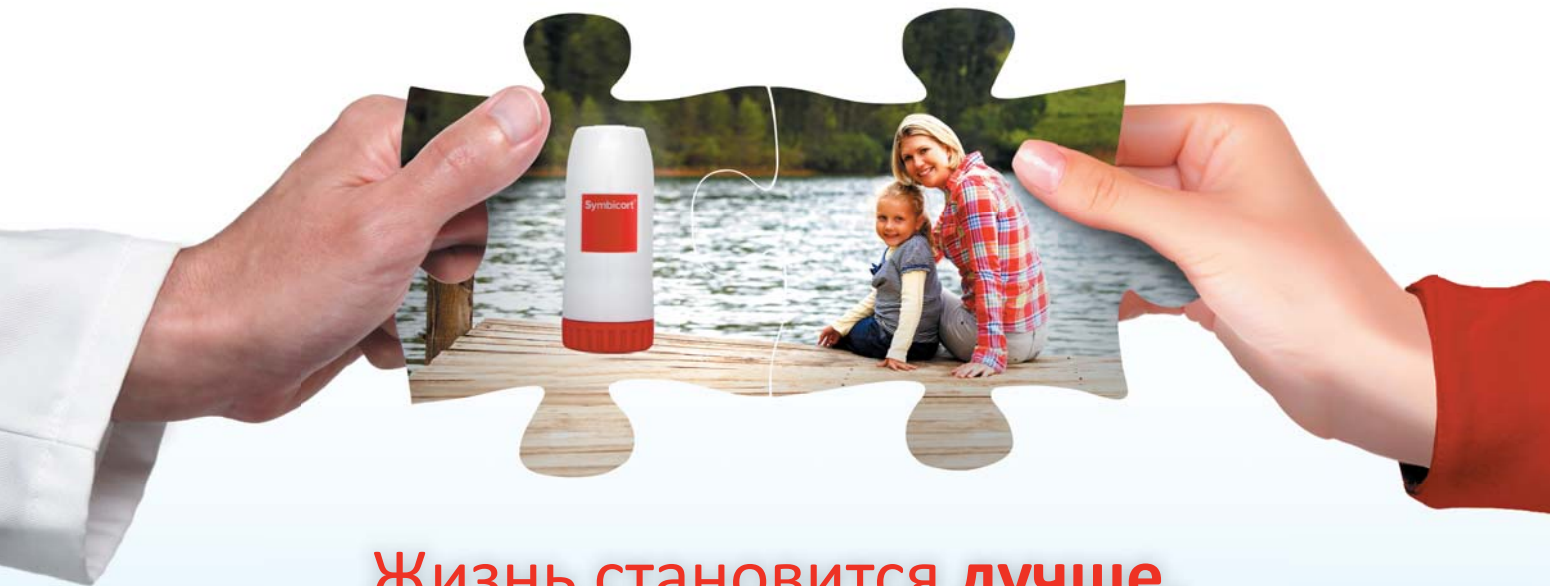
На необходимость проведения похожих исследований при различной тяжести астмы в реальной клинической практике указывается в различных международных руководствах [2]. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем будут получены убедительные результаты в пользу возможности осуществления контроля заболевания исключительно за счет комбинированной стероидсодержащей терапии по требованию при легком течении заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007, 62(6): 591-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Global Initiative for Asthma. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003, 361(9363): 1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
- Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J*, 2002, 20: 1370-1377.
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1033-1039.
- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145: 669-674.
- Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy*, 1992, 22: 525-532.
- Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 64-72.
- Greiff L, Wollmer P, Andersson M et al. Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum from normal subjects. *Thorax*, 1998, 53: 1010-1013.
- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J*, 2007, 29: 587-595.
- Gibson PG, 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.
- Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC et al. Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*, 2008, 134: 740-745.
- Mendes ES, Horvath G, Campos M et al. Rapid corticosteroid effect on beta(2)-adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 700-704.
- Barnes P. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals*, 2010, 3(3): 514-540.
- Nie M, Knox AJ, Pang L. Beta2-Adrenoceptor agonists, like glucocorticoids, repress eotaxin gene transcription by selective inhibition of histone H4 acetylation. *J Immunol*, 2005, 175: 478-486.
- Edwards MR, Johnson MW, Johnston SL. Combination therapy: synergistic suppression of virus-induced chemokines in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34: 616-624.
- Horvath G, Mendes ES, Schmid N et al. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120: 1103-1109.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Inflammatory cell population in the airways of

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)¹

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ₁ < 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-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибок, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипотония, идиопатический гипертермический субортальный синдром, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма локализация или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. 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. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется снизить дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. 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: рекомендуемая доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только 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 1 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, рекомендуется 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. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальной подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедленные скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендуется 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 б2-адреномиметиков нежелательные 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. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.

* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме одного 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.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

SYM_931_931_011_19/11/2015

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

- newly diagnosed asthmatic patients: a quantitative ultrastructural study. *Abstract Eur Respir J*, 1990, 3(suppl 101): 156.
19. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheam MA, Ramsdale EH, O'Burney PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 42: 832-836.
 20. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al. Comparison of a b2-agonist terbutaline with an inhaled corticosteroid budesonide in newly detected asthma. *N Engl J Med*, 1991: 325, 388-392.
 21. Laitinen L, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a 132-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *JACI*, 1992: 90: 32-42.
 22. Rabe K, Adachi M, Lai C, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 40-47.
 23. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*, 2005, 99: 1263-1267.
 24. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006, 368: 744-753.
 25. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 32-42.
 26. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S et al. Beclomethasone formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 23-31.
 27. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*, 2006, 130: 1733-1743.
 28. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000, 343: 332-336.
 29. Krishnan JA, Rickert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1281-1285.
 30. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 1185-1191.e2.
 31. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1): 32-42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
 32. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*, 2015, 60(3): 455-468. doi: 10.4187/respcare.03200.
 33. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000, 343(5): 332-336. doi: 10.1056/NEJM200008033430504.
 34. Why asthma still kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD). Royal College of Physicians. 2014. <https://www.rcplondon.ac.uk/file/868/download?token=3wkiuFg>. Accessed 13 Oct 2015.
 35. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*, 2002, 57(10): 880-884.
 36. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1185-1191.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
 37. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(1): 40-47. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042.
 38. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, West CP. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 724-729. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.038. Epub 2013 Jan 12.
 39. Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone- salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 929-935.
 40. Bateman ED, Jacques L, Goldrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117: 563-570.
 41. Koenig SM, Ostrom N, Pearlman D, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman BA et al. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus are «stepped-down». *J Asthma*, 2008, 45: 681-687.
 42. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V. Main-taining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomized study. *Respir Med*, 2008, 102: 1124-1131.
 43. Reddel HK, Gibson PG, Peters MJ, Wark PA, Sand IB, Hoyos CM et al. Down-titration from high-dose combination therapy in asthma: removal of long-acting beta(2)-agonist. *Respir Med*, 2010, 104: 1110-1120.
 44. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2027-2039.
 45. Drummond MB, Peters SP, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Risk factors for montelukast treatment failure in step-down therapy for controlled asthma. *J Asthma*, 2011, 48: 1051-1057.
 46. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunseler SJ, Craig TJ et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 228-234.
 47. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J*, 2007, 29: 587-595.
 48. Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ. Rescue treatment in asthma: more than as-needed bronchodilation. *Chest*, 2009, 135: 1628-1633.
 49. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2040-2052.
 50. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
 51. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308(10): 987-997. doi: 10.1001/2012.jama.10893.
 52. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
 53. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterstrom O, Karjalainen J, Yla-Outinen H et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J*, 2006, 28(4): 748-755. doi: 10.1183/09031936.06.00128005.
 54. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006, 368(9537): 744-753. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
 55. Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ. Rescue treatment in asthma. More than as-needed bronchodilation. *Chest*, 2009, 135(6): 1628-1633. doi: 10.1378/chest.08-2536.
 56. Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, Hancox R, Reddel HK. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1): 39-41. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.053.
 57. Beasley R, Roche W, Roberts J, Holgate S. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139: 806-817.
 58. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003, 361: 1071-1076.
 59. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 59-99.
 60. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treatment asthma. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2473-2475.
 61. O'Byrne P, FitzGerald M, Zhong N, Bateman E, Barnes P, Keen C, Almqvist G, Pemberton K, Jorup C, Ivanov S, Reddel H. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*, 2017 Jan 10, 18(1): 1-13.