

Эффективность и безопасность препарата Тевакомб в лечении больных бронхиальной астмой с позиции доказательной медицины

С.В. Федосенко, Е.И. Шмелев

Введение

Регулярная адекватная базисная терапия бронхиальной астмы (БА) позволяет решать как краткосрочные (достижение и поддержание контроля над симптомами болезни, сохранение функции легких на уровне, максимально близком к нормальному, обеспечение нормального уровня активности, в том числе физической, снижение риска развития побочных эффектов противоастматических средств), так и долгосрочные (предотвращение обострений и снижение риска смертности от БА) стратегические задачи. С позиции современных рекомендаций по лечению БА (GINA, национальные рекомендации) эти задачи формируют понятие контроля над заболеванием, достижение и поддержание которого являются фундаментальной целью лечения каждого пациента с БА [1, 2].

Согласно данным, полученным в ходе одного из важнейших исследований по БА – GOAL (Gaining Optimal Asthma controL), при длительной регулярной базисной терапии фиксированной комбинацией флутиказона пропионата и салметерола возможно достижение контроля БА у большинства пациентов, при этом полный контроль может быть достигнут практически у половины больных [1, 2].

Следует отметить, что результаты GOAL не просто подтверждают преимущества фиксированной комбинации в лечении БА по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), но и демонстрируют возможность более высокой вероятности успешного достижения и поддержания полного контроля в условиях длительного непрерывного применения флутиказона пропионата/салметерола и, при необходимости, ступенчатого увеличения объема терапии [1, 2].

В то же время в реальной клинической практике наблюдаются неутешительные результаты: у 57% пациентов, получающих лечение, БА не поддается контролю [3]. По дан-

ным K.R. Chapman et al., в США и Канаде полный контроль над БА достигается только у 23% больных. При этом не более чем у 5% пациентов в популяции удается поддерживать полный контроль над БА [4].

Неудачи в реальной клинической практике в отношении достижения и сохранения контроля над БА могут быть обусловлены множеством факторов, однако по-прежнему ведущей причиной неконтролируемости БА и развития обострений является отсутствие, неадекватность и/или нерегулярность применения базисной терапии [5]. Так, выявлено, что примерно 50% пациентов с БА при длительной терапии не выполняют рекомендации врача по лечению [6].

Одним из существенных факторов, лимитирующих непрерывное длительное применение фиксированных комбинированных препаратов в адекватных дозировках, является высокая стоимость лекарственных средств. Именно поэтому появление качественных и доступных генерических препаратов позволяет практическому врачу более широко использовать преимущества современных фармако-терапевтических стратегий, а пациенту обеспечивает большее удобство в выполнении предписанных рекомендаций.

Не так давно в нашей стране был зарегистрирован новый препарат для базисной терапии БА и хронической обструктивной болезни легких – Тевакомб, представляющий собой фиксированную комбинацию салметерола и флутиказона пропионата. Тевакомб выпускается в виде дозированных аэрозольных ингаляторов по 120 доз в трех дозировках: 25/50, 25/125 и 25/250 мкг – и рекомендован к применению у взрослых и детей с 4 лет.

Одним из первых клинических исследований, спланированных и реализованных в Российской Федерации, стало сравнительное исследование, выполненное Н.Т. Паниной на базе консультативно-диагностического отделения клиники пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Цель исследования состояла в оценке переносимости и терапевтической эффективности препарата Тевакомб в повседневной клинической практике лечения больных БА в сравнении с оригинальным препаратом Серетид. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов, принявших участие в исследовании (n = 30), этот стартовый проект продемонстрировал весьма оптимистичные результаты.

Сергей Вячеславович Федосенко – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, Томск.

Евгений Иванович Шмелев – профессор, зав. отделом гранулематозных болезней Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Результаты клинических исследований

В исследовании применение как Тевакомба, так и Серетиды позволило достичь у всех пациентов с изначально плохо контролируемой БА значительного улучшения контроля над заболеванием, что выразилось в уменьшении дневных и ночных симптомов, улучшении функции внешнего дыхания, снижении зависимости от лекарственных средств, практически полном отсутствии влияния болезни на профессиональную и повседневную активность.

По терапевтической эффективности и переносимости в данном 30-дневном исследовании Тевакомб не уступал Серетиду. Ни в одном случае не наблюдалось нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата Тевакомб, что позволяет говорить о безопасности его применения в клинической практике в качестве средства доступной и полноценной базисной терапии БА.

Исходя из полученных результатов был сделан следующий вывод: "Можно с полным основанием заключить, что назначение Тевакомба отвечает современным рекомендациям, согласно которым целью терапии БА является достижение и длительное поддержание контроля над заболеванием" [7].

Для более детальной оценки эффективности и безопасности препарата Тевакомб было спланировано и проведено открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование по применению препаратов Тевакомб (25/250 мкг) и Серетид (25/250 мкг) у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА. Исследование проводилось на базе 7 исследовательских центров в Москве, Екатеринбурге, Челябинске и Ярославле.

Цель настоящего исследования: доказать, что терапия препаратом Тевакомб в сравнении с препаратом Серетид является эффективной и безопасной при 12-недельном их применении у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА, нуждающихся в комбинированной терапии ИГКС и длительнодействующими β_2 -адреномиметиками (ДДБА).

Материал и методы

Пациенты. В исследование было включено 80 больных БА обоего пола.

Все пациенты подписали информированное согласие и отвечали следующим критериям:

- 1) диагноз БА: документально подтвержденный клинический диагноз БА длительностью как минимум 6 мес перед началом исследования. Диагноз устанавливается в соответствии с критериями Национального института здоровья США (2007) [1, 2];
- 2) степень выраженности болезни: частично контролируемая и неконтролируемая БА (GINA, 2009). Наличие показаний к применению комбинации ДДБА и ИГКС. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) >60% от должного. Балл по вопроснику АСТ™ не выше 19;
- 3) предшествующая терапия БА: регулярная монотерапия ИГКС в низких дозах, эквивалентных 100–250 мкг/сут флутиказона пропионата, и/или прием быстродействующих бронхолитических препаратов (селективные β_2 -агонисты короткого действия, ипратропия бромид и их комбинация) по требованию.

Критерии исключения: наличие тяжелого обострения БА; значимого сопутствующего заболевания, которое является противопоказанием к применению ингаляционных β_2 -адреномиметиков и/или ИГКС; острой или обострения хронической бактериальной/вирусной инфекции верхних или нижних дыхательных путей, придаточных пазух носа или среднего уха, визуальных клинических признаков кандидоза ротоглотки; других клинически значимых заболеваний внутренних органов, препятствующих, по мнению исследователя, участию пациента в данном исследовании. Также не включались пациенты, имевшие госпитализации по поводу БА в течение 3 мес до включения в исследование, применявшие глюкокортикостероиды внутрь или парентерально в течение 3 мес перед началом исследования, пациенты, использующие стабилизаторы мембран тучных клеток, холинблокаторы, метилксантины, антилейкотриеновые и анти-IgE-препараты; беременные и кормящие женщины.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование продолжительностью 14 нед: 2 нед вводного периода и 12 нед лечебного периода. После 2 нед вводного периода пациенты были рандомизированы в две лечебные группы в соотношении приблизительно 1 : 1:

- пациентам **1-й группы** (n = 39) был назначен флутиказона пропионат/сальметерол (Тевакомб) 25/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день;
- пациентам **2-й группы** (n = 41) был назначен флутиказона пропионат/сальметерол (Серетид) 25/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день.

На всем протяжении исследования разрешалось применение β_2 -адреномиметиков короткого действия по требованию.

Оценка эффективности терапии. Первичным критерием эффективности являлась доля пациентов в 1-й и 2-й группах, у которых был достигнут уровень контроля над БА более 20 баллов по результатам теста по контролю над БА (вопросник АСТ™) на 4-й, 8-й и 12-й неделях исследования.

Вторичные критерии эффективности: доля пациентов, нуждавшихся в увеличении доз препаратов на протяжении периода исследования, доля пациентов, выбывших из исследования, количество случаев/частота обращений за неотложной помощью в течение периода исследования, показатель ОФВ₁ в процентах от должного на 4-й, 8-й и 12-й неделях исследования.

Оценка безопасности терапии. Критериями безопасности являлись частота и тяжесть нежелательных лекарственных реакций, связанных, по мнению врача, с приемом изучаемого препарата.

Всем пациентам-участникам исследования на каждом визите проводился физикальный осмотр, выполнялась спирометрия с оценкой ОФВ₁, ЭКГ в 12 отведениях. На каждом визите пациенты заполняли вопросник АСТ™. На скри-

Результаты клинических исследований

Таблица 1. Демографические характеристики

Характеристика	Тевакомб (n = 39)	Серетид (n = 41)	Всего (n = 80)
Возраст, годы	48,6 ± 12,2	48,3 ± 11,3	48,5 ± 11,7
Пол, n (%)			
женский	25 (64,1)	33 (80,5)	58 (72,5)
мужской	14 (35,9)	8 (19,5)	22 (27,5)
Раса, n (%)			
европейская	39 (100,0)	40 (97,6)	79 (98,8)
другая	0	1 (2,4)	1 (1,2)

Таблица 2. Предшествующая терапия БА (n (%))

Препарат	Тевакомб (n = 39)	Серетид (n = 41)	Всего (n = 80)
КДБА (сальбутамол, фенотерол)	35 (89,7)	32 (78,0)	67 (83,8)
КДБА/ипратропия бромид	17 (43,6)	24 (58,5)	41 (51,3)
ИГКС	20 (51,3)	19 (46,3)	39 (48,8)

Обозначения: КДБА – короткодействующие β₂-агонисты.

Таблица 3. Уровень контроля БА (в баллах) по данным вопросника АСТ™

Группа	Скрининг, визит 1	Лечебный период				
		визит 2	визит 3	визит 4	визит 5	
Тевакомб (n = 37)	15,3 ± 2,6	15,4 ± 2,2	18,2 ± 3,5	18,9 ± 3,1	19,2 ± 3,3	
Серетид (n = 41)	14,4 ± 3,1	14,5 ± 3,1	17,7 ± 3,9	18,3 ± 3,6	19,0 ± 3,8	
p	0,203	0,178	0,661	0,329	0,910	

Таблица 4. Доля пациентов (n (%)) с уровнем контроля БА >20 баллов по вопроснику АСТ™ через 12 нед лечения (p = 0,810)

Баллы по АСТ™	Тевакомб (n = 39)	Серетид (n = 41)
<20	26 (66,7)	29 (70,7)
>20	13 (33,3)	12 (29,3)

нинговом и завершающем визитах выполнялись общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. На всем протяжении исследования пациенты ежедневно заполняли дневник для оценки симптомов БА, частоты приема препаратов "скорой помощи" и регистрации нежелательных явлений, измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 10.0. StatSoft, Inc. Все численные данные представлены как средняя ± стандартное отклонение. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни, качественные различия между группами (побочные эффекты) вычисляли при помощи точного критерия Фишера. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия

Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при p < 0,05.

Результаты исследования

Демографические характеристики. В исследование было включено 80 пациентов обоего пола, преимущественно европейской расы, с неконтролируемой и частично контролируемой БА. В группу лечения Тевакомбом было рандомизировано 39 пациентов, в группу лечения Серетидом – 41 пациент. Все пациенты удовлетворяли критериям включения и исключения. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 48,6 ± 12,2 года в группе Тевакомба и 48,3 ± 11,3 года в группе Серетид (табл. 1).

Данные о сопутствующей патологии. У включенных в исследование пациентов отсутствовала значимая или декомпенсированная сопутствующая патология. Наиболее распространенными сопутствующими состояниями были: артериальная гипертензия (выявлена у 21 пациента (53,8%) в группе Тевакомба и у 9 пациентов (22,0%) в группе Серетид), аллергический ринит (у 11 пациентов (28,2%) в группе Тевакомба и у 8 пациентов (19,5%) в группе Серетид).

Анализ предшествующей терапии БА. Наиболее часто до включения в исследование пациенты обеих групп использовали бронхолитики короткого действия для купирования симптомов (67 пациентов (83,8%)), при этом 39 пациентов (48,8%) получали базисную монотерапию ИГКС в дозах, эквивалентных 100–250 мкг флутиказона (табл. 2).

Анализ сопутствующей терапии. Наиболее часто применяемыми препаратами по поводу сопутствующей патологии были антагонисты кальция, которые принимали 5 пациентов (12,8%) из группы Тевакомба и 2 пациента (4,9%) из группы Серетид, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые использовали 6 пациентов (15,4%) в группе Тевакомба и 1 пациент (2,4%) в группе Серетид.

Оценка эффективности терапии. В группе Тевакомба исследование по протоколу завершили 37 человек (94,9%), в группе Серетид – 41 (100%). Досрочно прекратили участие в исследовании 2 пациента из группы Тевакомба в связи с развитием нежелательных явлений, не связанных, по мнению исследователей, с приемом изучаемого препарата.

До начала лечебного периода течение БА у всех пациентов обеих групп характеризовалось как неконтролируемое или частично контролируемое: **балл по вопроснику АСТ™** составлял 19 и менее. Спустя 12 нед терапии среднее значение показателя по АСТ™ в группе Тевакомба увеличилось

Таблица 5. Динамика показателя ОФВ₁ (p > 0,05)

Группа	Скрининг, визит 1	Лечебный период				
		визит 2	визит 3	визит 4	визит 5	
Тевакомб (n = 37)	л/с	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,8	2,7 ± 0,8	2,7 ± 0,7	2,6 ± 0,7
	% от должного	88,0 ± 18,4	85,5 ± 16,7	86,7 ± 16,0	88,3 ± 14,9	86,5 ± 15,7
Серетид (n = 41)	л/с	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,7 ± 1,0
	% от должного	83,9 ± 19,6	83,9 ± 16,6	86,8 ± 17,7	89,0 ± 18,3	90,5 ± 18,5

Результаты клинических исследований

Таблица 6. Динамика показателя ПСВ по результатам пикфлоуметрии (в % от значения, полученного на визите 2)

Визит	Тевакомб (n = 35)	Серетид (n = 36)	p
3	103,1 ± 9,5	105,6 ± 13,6	0,371
4	104,1 ± 10,2	105,8 ± 14,7	0,564
5	103,4 ± 12,6	103,6 ± 18,3	0,820

с 15,3 ± 2,6 балла (на визите 1) до 19,2 ± 3,3 балла (на визите 5), а в группе Серетид – с 14,4 ± 3,1 до 19,0 ± 3,8 балла соответственно (табл. 3). При этом показатель по АСТ™ более 20 баллов в группе лечения Тевакомбом был достигнут у 13 пациентов (33,3%), в группе лечения Серетидом – у 12 (29,3%). Хотя процент пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение, был выше в группе Тевакомба, статистически значимого различия между группами выявлено не было (p = 0,810) (табл. 4).

На протяжении 12 нед лечения обращения за неотложной медицинской помощью (в том числе в связи с обострением БА) не были зарегистрированы ни в одной из групп. Единственное обострение БА, зафиксированное в ходе терапии, было отмечено в группе Серетид на визите 3.

На каждом визите всем пациентам в обеих группах выполнялась стандартная процедура спирометрии для оценки показателей **функции внешнего дыхания**. Следует отметить, что на всем протяжении исследования статистически значимых различий между группами по показателю ОФВ₂ не наблюдалось (p > 0,05) (табл. 5).

Для оценки динамики показателя ПСВ с помощью пикфлоуметрии использовали процент от исходного уровня ПСВ, зафиксированного на визите 2, через 4, 8 и 12 нед лечения. При анализе динамики показателя ПСВ статистически значимых различий между группами Тевакомба и Серетид выявлено не было (табл. 6).

Оценка безопасности терапии. На всем протяжении исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Самыми распространенными нежелательными явлениями были симптомы легкой и средней тяжести, связанные с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, – у 3 пациентов (7,7%) в группе Тевакомба и у 6 пациентов (14,6%) в группе Серетид. Большинство из нежелательных явлений не были связаны с применяемым лекарственным средством. В каждой группе зарегистрировано по 1 случаю нежелательного явления, связанного с приемом изучаемого препарата (орофарингеальный кандидоз), которое имело легкую степень и не привело к исключению пациента из исследования, отмене препарата или изменению режима дозирования.

С целью выявления системных нежелательных явлений всем пациентам выполнялось развернутое лабораторное обследование: общий и биохимический анализы крови (включая оценку функции печени и почек), общий анализ мочи. У большинства пациентов как в группе Тевакомба, так и в группе Серетид показатели общего анализа крови находились в пределах нормы и до начала, и после 12 нед терапии. Клинически значимых отклонений от нормы пока-

зателей биохимического анализа крови и анализа мочи в группах Тевакомба и Серетид в ходе исследования также не было выявлено.

Обсуждение

Через 12 нед лечения все пациенты обеих групп отметили существенное улучшение состояния: уменьшение частоты дневных и ночных симптомов БА, снижение потребности в препаратах "скорой помощи", улучшение переносимости физической нагрузки. По результатам заполнения вопросника АСТ™ значение показателя более 20 баллов было достигнуто у 13 пациентов (33,3%) в группе Тевакомба и у 12 пациентов (29,3%) в группе Серетид. В целом в ходе терапии средние значения показателя контроля над БА по данным вопросника АСТ™ в группе Тевакомба были выше, чем в группе Серетид, однако без статистической достоверности различий.

Как уже указывалось, в ходе лечения не было зафиксировано обращений за неотложной помощью ни в одной из групп, а единственное обострение БА было отмечено в группе Серетид на визите 3.

По результатам спирометрии и динамике показателя ПСВ в ходе исследования между группами Тевакомба и Серетид не имелось достоверных различий.

Оба препарата продемонстрировали хороший профиль безопасности. Так, наиболее часто встречались нежелательные явления легкой степени, связанные с инфекциями дыхательных путей (у 7,7% пациентов в группе Тевакомба и у 14,6% пациентов в группе Серетид). Серьезные нежелательные явления ни в одной группе зарегистрированы не были.

У большинства пациентов обеих групп показатели общего и биохимического исследования крови, общего анализа мочи находились в пределах нормы как до начала терапии, так и после 12 нед лечения.

Выводы

1. В настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие различий между препаратами Тевакомб и Серетид по эффективности в лечении пациентов с БА.
2. Оба препарата (Тевакомб и Серетид) характеризуются хорошим профилем безопасности и могут быть использованы для базисной терапии больных БА.

Список литературы

1. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2009 // <http://www.ginasthma.org>
2. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2011 // <http://www.ginasthma.org>
3. Walters R. et al. // EAACI Congress 2009. Abstract 167.
4. Chapman K.R. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. No 2. P. 320.
5. Neffen H. et al. // Rev. Panam. Salud Publica. 2005. V. 17. No 3. P. 191.
6. Halterman J.S. et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006. V. 160. No 10. P. 1018.
7. Панина Н.Т. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. No 4. С. 47.

Вопрос

Является ли терапия препаратом Тевакомб в сравнении с препаратом Серетид эффективной и безопасной ?

P (population)- больные бронхиальной астмой

I (intervention)- прием препарата Тевакомб

C (control)- прием препарата Серетид

O (outcome)- уменьшение частоты дневных и ночных симптомов БА, улучшение переносимости физической нагрузки

Исходы

Истинные:

- уменьшение частоты дневных и ночных симптомов БА
- снижение зависимости от ЛС
- не были обращения за неотложной медицинской помощью
- улучшение переносимости физической нагрузки
- не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений

Суррогатные :

- улучшение функции внешнего дыхания (спирометрия, ОФВ1)
- пиковая скорость выдоха (пикфлоуметрия, ПСВ)
- рентгенография