

# Исследование CONCEPT – анализ эффективности комбинированных препаратов для лечения

J.M. Fitzgerald, L.-P. Boulet, M.A. Richard

Многие из проведенных ранее исследований подтвердили высокую эффективность комбинации длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) с ингаляционным кортикостероидом (ИКС). Основываясь на этих данных, большинство национальных и международных клинических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы (БА) советуют применять комбинацию этих двух классов препаратов в качестве предпочтительного варианта лечения этого заболевания на всех его стадиях, кроме легкой. На сегодня существует два широко известных комбинированных препарата, один из которых содержит сальметерол (САЛ) и флутиказон пропионат (ФП), а другой – формотерол (ФОР) и будесонид (БУД). САЛ/ФП\* доступен как порошок, поставляемый в обычном ингаляторе или же в ингаляторе с измеряемой дозой, в то время как ФОР/БУД поставляется исключительно в виде порошка в обычном ингаляторе.

Как известно, большинство современных клинических рекомендаций по лечению БА ставят перед врачами цель достичь и поддерживать максимальный контроль заболевания без возникновения выраженных побочных эффектов от применяемой фармакотерапии. Согласно данным доказательной медицины оптимальным вариантом лечения следует считать назначение стабильной дозы превентивного препарата с последующим проведением в случае необходимости периодической корректировки схемы лечения. В рамках Глобальной инициативной программы по борьбе с БА (GINA) были разработаны критерии, на основании которых заболевание у того или иного пациента можно считать контролируемым, что существенно облегчает унификацию результатов клинических исследований. К упомянутым критериям относятся тяжесть симптомов, количество и выраженность осложнений, частота обращения за неотложной медицинской помощью, применение терапии спасения (например, сальбутамол), ограничение активности и функции легких, регистрируемые на протяжении установленного периода.

Согласно полученным ранее данным корректируемая поддерживающая дозировка (КПД) ФОР/БУД была более эффективной по сравнению со стабильной дозировкой. В исследованиях, продемонстрировавших такой результат, применялся режим КПД, при котором доза ФОР/БУД первично назначалась в зависимости от тяжести симптомов у каждого конкретного пациента и у экспериментальной группы больных составляла 2 ингаляции 2 раза в сутки. Затем в случае достижения контроля симптомов доза ФОР/БУД снижалась до 1 ингаляции 2 раза в сутки, а при нарастании выраженности симптоматики – увеличивалась до 4 ингаляций 2 раза в сутки на 7-14 дней. Как уже было отмечено, исследования показали преимущество подхода с применением КПД по сравнению с назначением фиксированных доз. Из этих соображений производитель ФОР/БУД рекомендует использовать режим КПД в качестве минимизирующей общее количество вводимого препарата стратегии, которая предусматривает применение поддерживающей дозы – 1-2 ингаляции в сутки – при отсутствии симптомов и временное повышение дозы – до 8 ингаляций в сутки – в периоды обострения.

С позиций доказательной медицины весьма интересным представлялся вопрос сравнения по критериям GINA эффективности применения ФОР/БУД в КПД и САЛ/ФП в стабильной дозировке как двух основных комбинированных препаратов, доступных на мировом рынке. Результат такого сравнения был получен в исследовании CONCEPT – мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, сравнивавшем режим стабильной дозировки САЛ/ФП с режимом корректируемой поддерживающей дозировки ФОР/БУД у взрослых пациентов с персистирующей БА.

Согласно полученным данным у взрослых пациентов с персистирующей БА применение стабильной дозы САЛ/ФП 50/250 мкг два раза в сутки приводило к существенно большему количеству бессимптомных дней, дней без приема дополнительных противоастматических препаратов (сальбутамол), увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также почти в два раза снижало частоту возникновения обострений по сравнению с КПД ФОР/БУД 6/200 мкг. Подобная информация представляет огромный клинический интерес, особенно если учитывать то, что применение стабильной дозировки САЛ/ФП было значительно эффективнее, чем рекомендуемое производителем применение КПД ФОР/БУД, которая по ранее полученным данным является более выгодной по сравнению со стабильной дозировкой этого же препарата.

CONCEPT – достаточно большое и хорошо разработанное исследование, что свидетельствует о достоверности и незаурядном значении его результатов для мировой доказательной медицины, поэтому, прежде чем перейти к более детальному рассмотрению полученных данных, важно ознакомиться с дизайном проекта.

## Организация исследования

Исследование CONCEPT проводилось в 91 центре 15 стран мира. Оно состояло из 3 периодов: 2-недельного вводного, 52-недельного терапевтического и 2-недельного наблюдения. Во время вводного периода пациенты продолжали принимать ранее назначенные им лекарственные средства и при необходимости применяли сальбутамол в качестве терапии спасения. Затем больные, отобранные для исследования, были разделены на две терапевтические группы, в одной из которых в качестве терапевтического агента использовался САЛ/ФП 50/250 мкг, а в другой – ФОР/БУД 6/200 мкг (эквивалентная выделяемая доза 1,5/160 мкг). В течение первых 4 недель лечения пациенты в группе САЛ/ФП получали 1 ингаляцию этого комбинированного препарата в дозе 50/250 мкг два раза в сутки с помощью ингалятора Diskus (GlaxoSmithKline) и 2 ингаляции плацебо два раза в сутки с помощью ингалятора Turbuhaler (AstraZeneca); в терапевтической группе КПД ФОР/БУД больные получали

2 ингаляции ФОР/БУД 6/200 мкг два раза в сутки с помощью ингалятора Turbuhaler и 1 ингаляцию плацебо два раза в сутки с помощью ингалятора Diskus. При необходимости пациенты принимали сальбутамол в качестве терапии спасения в любой момент на протяжении всего исследования.

После завершения вводного этапа в исследовании остались больные, у которых на протяжении 7 дней перед началом терапевтического периода не было ночных пробуждений из-за приступов БА, а применение сальбутамола не превышало 2 дней. В дальнейшем пациенты, использовавшие ингаляторы Turbuhaler, уменьшали получаемую дозу с 2 (активный препарат или плацебо) до 1 ингаляции два раза в сутки. На 16-й неделе исследования доза была еще раз снижена до 1 ингаляции в вечернее время. Больные, использовавшие ингалятор Diskus, продолжали получать 1 ингаляцию два раза в сутки (активный препарат или плацебо) в течение всего 52-недельного терапевтического периода.

Все пациенты получали устные и письменные инструкции о том, как самостоятельно использовать КПД-подход, какие действия следует предпринять в случае нарастания патологической симптоматики (если в течение 2 дней более 3 раз использовалась терапия спасения, были ночные пробуждения в связи с приступами БА или же утренняя ПСВ составляла менее 85% от средней величины за четвертую неделю терапевтического периода (значение 85% от средней величины за четвертую неделю терапевтического периода записывалось на титульном листе дневника каждого пациента для определения необходимости увеличения количества ингаляций при помощи ингалятора Turbuhaler). При неэффективности контроля астматической симптоматики пациенты должны были откорректировать количество ингаляций при помощи Turbuhaler до 4 по два раза в сутки на протяжении 7 или 14 дней без обращения к врачу. После этого следовало снизить количество ингаляций до 1 два раза в сутки, при этом консультируясь с врачом по телефону либо непосредственно в клинике. Если же симптомы персистировали даже после 14 дней применения 4 ингаляций два раза в сутки, больные должны были связаться с доктором, который снижал количество ингаляций до 1 два раза в сутки и назначал краткий курс пероральных кортикостероидов. После окончания терапевтического периода за пациентами на протяжении двух недель проводилось наблюдение.

## Результаты

В исследовании приняли участие 688 пациентов (по 344 в каждой терапевтической группе). Обе группы были хорошо сбалансированы по демографическим показателям

Таблица. Параметры оценки лечения на протяжении терапевтического периода (с 1-й по 52-ю недели)\*

Параметр	САЛ/ФП	ФОР/БУД
% бессимптомных дней, медиана		
Недели 1-52 (344, 344)	58,8 (1,5; 90,6)	52,1 (0; 83,5)
Недели 5-52 (305, 299)	73,8 (2,7; 95,5)	64,9 (0,9; 89,5)
% дней без сальбутамола, медиана		
Недели 1-52 (344, 344)	90,5 (66,5; 98,3)	85,6 (58,5; 96,7)
Недели 5-52 (305, 299)	94,5 (80,6; 99,4)	90,7 (69,3; 98,5)
Шкала оценки интенсивности дневных симптомов	0,8 (0,8)	0,9 (0,8)
% ночных пробуждений в связи с БА		
Недели 1-52 (343, 344)	1,1 (0; 6,3)	1,4 (0; 6,3)
Недели 5-52 (304, 299)	0,3 (0; 2,8)	0,3 (0; 3,6)
Утренняя ПСВ, средняя (343, 344)	395 (104)	390 (100)
% недель с хорошо контролируемой симптоматикой БА (344, 344)	82,7 (40,0; 96,2)	71,2 (30,4; 92,3)

\* Числа в скобках после каждого параметра в первой колонке – количество пациентов из каждой терапевтической группы, по которому проводились расчеты. В число пациентов на 5-52-й неделях входили больные, прекратившие участие в исследовании с данными, зарегистрированными на 5-й неделе (из-за позднего 3-го визита в клинику). Для медианных значений числа в скобках являются 25-м и 75-м перцентилями; для средних значений числа в скобках – стандартное отклонение.

и исходным параметрам здоровья. У всех участников исследования наблюдался субоптимальный контроль симптомов БА. Пациенты в обеих терапевтических группах характеризовались одинаковым количеством бессимптомных дней в течение последней недели вводного периода (в среднем 5%). В таблице представлены параметры, по которым оценивалась эффективность проведенного лечения.

Процент бессимптомных дней за весь 52-недельный терапевтический период был значительно выше в группе САЛ/ФП по сравнению с группой КПД ФОР/БУД (медианы – 58,8% против 52,1%, соответственно;  $p=0,034$ ). Во время первых 4 недель терапевтического периода, когда обе группы получали стабильные дозы препаратов, количество бессимптомных дней было одинаковым (медианное значение – 25,0% в обеих группах). Тем не менее на протяжении следующих недель процент бессимптомных дней был значительно выше в группе САЛ/ФП по сравнению с БУД/ФОР (медианное значение – 73,8% против 64,9% соответственно;  $p=0,030$ ). Таким образом, различия за весь терапевтический период составили 24 дополнительных бессимптомных дня в группе САЛ/ФП по сравнению с КПД ФОР/БУД, а различия за терапевтический период начиная с 5-й недели эквивалентны 32 дополнительным бессимптомным дням в год. Анализ целевой популяции, строго придерживавшейся терапевтического протокола без каких-либо отклонений на протяжении всего терапевтического периода, подтвердил статистически важное различие между стабильной дозировкой САЛ/ФП и КПД ФОР/БУД (медианное значение – 68,5% против 51,8% соответственно;  $p=0,009$ ), что еще раз подтверждает достоверность результатов исследования.

Обострения БА наблюдались у 39 (11,3%) пациентов, получавших САЛ/ФП, и у 61 (17,7%) – КПД ФОР/БУД. Иными словами, в группе САЛ/ФП было зарегистрировано на 48% меньше обострений, чем в группе КПД ФОР/БУД (50 против 96 обострений). Два обострения в группе САЛ/ФП и три в группе ФОР/БУД привели к госпитализации. Еще три обострения в группе КПД ФОР/БУД вынудили пациентов вызывать неотложную медицинскую помощь. У 48 больных в группе САЛ/ФП были показания для назначения пероральных кортикостероидов, а в группе КПД ФОР/БУД аналогичное гормональное лечение получали 90 пациентов. Откорректированная среднегодовая частота обострений в группе САЛ/ФП составила 0,18, а в группе ФОР/БУД – 0,33 (откорректированное значение – 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,85;  $p=0,008$ ), что соответствует снижению частоты возникновения обострений на 47%.

Количество дней перорального приема кортикостероидов в двух терапевтических группах также значительно отличалось ( $p=0,026$ ). Общая длительность приема была на 46% ниже (301 день) в группе САЛ/ФП по сравнению с группой КПД ФОР/БУД (559 дней).

Количество дней без приема сальбутамола в качестве терапии спасения на протяжении всего терапевтического периода было значительно больше в группе САЛ/ФП по сравнению с группой ФОР/БУД (медиана – 90,5% против 85,6% соответственно;  $p=0,008$ ). С 5-й по 52-ю недели медианное значение количества дней без приема сальбутамола в группе САЛ/ФП составило 94,5%, а в группе ФОР/БУД – 90,7% ( $p=0,008$ ). Оценка интенсивности ежедневных симптомов БА, проведенная по специально разработанной шкале, также продемонстрировала преимущество САЛ/ФП (показатель интенсивности 0,8) над ФОР/БУД (показатель интенсивности 0,9). Медианное значение количества ночных пробуждений, связанных с приступами БА, за весь терапевтический период в группе САЛ/ФП составило 1,1%, в группе ФОР/БУД – 1,4%. Тем не менее количество ночных пробуждений, вызванных БА, за время с 5-й по 52-ю недели терапевтического периода в обеих исследуемых группах было одинаковым (0,3%).

Средняя величина утренней ПСВ на протяжении всего терапевтического периода в группе САЛ/ФП была существенно выше, чем в группе ФОР/БУД (откорректированное среднее значение – 400,1 против 390,6 л/мин соответственно; откорректированное среднее отличие между показателями – 9,5 л/мин; 95% ДИ, 2,7–16,3;  $p=0,006$ ).

Эффективность контроля симптомов БА. Количество недель с хорошими показателями контроля симптоматики заболевания за весь терапевтический период у больных, получавших стабильную дозу САЛ/ФП, составило 82,7%; у пациентов, пребывавших на лечении ФОР/БУД в режиме КПД, результат был значительно хуже и достиг лишь 71,2%. Количество пациентов со стабильно эффективным контролем астматической симптоматики (то есть эффективность контроля сохранялась  $\geq 7$  из 8 недель) в группе САЛ/ФП стабильно превышало аналогичный показатель в группе ФОР/БУД в течение всего терапевтического периода (5–12 недели, 59,3% против 55,9% соответственно; 17–24 недели, 68,2% против 55,0%; 45–52 недели, 70,6% против 62,7%).

Частота негативных событий была одинаковой в обеих терапевтических группах с небольшим количеством фармакологически предсказуемых побочных эффектов. 169 из 348 (48,6%) больных из группы САЛ/ФП сообщили о 429 негативных событиях, подобным образом 185 из 354 (52,3%) пациентов из группы ФОР/БУД сообщили о 537 событиях. Негативные события, связанные с приемом лекарственных препаратов, имели место у 22 (6,3%) больных из группы САЛ/ФП и 21 (5,9%) пациентов из группы ФОР/БУД. В общем было зарегистрировано 23 серьезных негативных события у 18 участников исследования (по 9 в каждой группе: 2,6% – САЛ/ФП и 2,5% – ФОР/БУД). В группе САЛ/ФП два серьезных негативных события, вызвавших обострение БА, привели к госпитализации пациентов (1 случай пневмонии/инфильтрации легкого и 1 случай анафилактической реакции). Среди больных, принимавших ФОР/БУД, трое были госпитализированы в связи с обострением БА.

## Обсуждение

CONCEPT было первым подобным исследованием, сравнивавшим эффективность стабильной дозировки САЛ/ФП 50/250 мкг два раза в сутки и контролируемой поддерживающей дозировки ФОР/БУД 6/200 мкг при лечении взрослых пациентов с персистирующей БА. В этой популяции, стабильная доза САЛ/ФП приводила к существенно более выраженному увеличению количества бессимптомных дней ( $p=0,034$ ),

дней без применения терапии спасения (сальбутамол) ( $p=0,008$ ) и утренней ПСВ ( $p=0,006$ ). Чрезвычайно важно, что, несмотря на возможность пациентов, получавших КПД ФОР/БУД 6/200 мкг, самостоятельно увеличивать количество ингаляций при возникновении симптомов, применение стабильной дозы САЛ/ФП почти в два раза снизило частоту возникновения обострений, обусловивших необходимость назначения пероральных кортикостероидов или обращения за неотложной медицинской помощью с потенциальной госпитализацией.

С другой стороны, хотя при назначении САЛ/ФП достигалось значительно большее количество бессимптомных дней и дней без приема сальбутамола, эти показатели в группе ФОР/БУД также находились на высоком уровне. Несмотря на то что КПД-подход при использовании ФОР/БУД приводил к снижению количества вводимого препарата, улучшения от исходного уровня регистрировались по всем параметрам дневников, что наводит на мысль об эффективности регулярных поддерживающих доз с точки зрения симптоматики заболевания и функции легких. Тем не менее большее ежедневное количество назначаемого препарата может обеспечить лучшую защиту от триггеров, способных привести к обострениям, требующим терапии пероральными кортикостероидами или лечения в стационарных условиях.

При проведении эффективного поддерживающего лечения могут наблюдаться довольно быстрые улучшения некоторых показателей, но для изменения бронхиальной гиперчувствительности требуются многие месяцы лечения. По данным современных исследований быстрое снижение интенсивности симптоматики заболевания по временным показателям не всегда соответствует изменениям воспаления дыхательных путей. Вероятно, то же относится и к ремоделированию респираторного тракта, которое, скорее всего, осуществляется более длительно. Многими авторами было продемонстрировано, что активизация воспалительных процессов дыхательных путей может развиваться и без ухудшения клинической симптоматики, то есть пациент может их и не ощутить («немое» воспаление). Результаты трех исследований, в которых для определения необходимости лечения проводилась оценка воспаления респираторного тракта, указывают на то, что такой подход более эффективен по сравнению с традиционным планированием лечения по клинической симптоматике. Из этого следует, что целью лечения должен быть длительный контроль воспаления дыхательных путей, а не применение минимальной дозы, способной купировать только внешние симптомы заболевания. Однако поскольку количественное измерение гиперреактивности бронхиального дерева с использованием метахолина или же путем подсчета клеток в мокроте обычно не применяется в условиях повседневной практики, возникает необходимость создания альтернативных стратегий оценки, способных обеспечить назначение лечения, адекватного степени развития патологического процесса.

Исследования применения ИКС показали, что комбинация просветительной работы с пациентами, регулярного наблюдения и разработки схемы лечения оказалась эффективным средством улучшения контроля симптомов БА и гиперреактивности дыхательных путей, несмотря на то что соответствие плану симптоматического лечения составило всего 52%. Эти улучшения сопровождалось повышением среднего ежедневного применения ИКС и снижением количества используемых  $\beta_2$ -агонистов. Еще два недавних исследования, в которых осуществлялось увеличение дозы кортикостероидов в два раза при первых признаках осложнения, не смогли продемонстрировать эффективность такого подхода. Это позволяет предположить, что утерянный контроль над воспалительным процессом в дыхательных путях не всегда возможно быстро возобновить.

Комбинированные препараты, содержащие САЛ/ФП и ФОР/БУД, уже сравнивались между собой в двух проведенных ранее исследованиях. Однако CONCEPT является первым исследованием, в котором использовался двойной слепой метод, который, хотя и усложнил организацию проекта, значительно увеличил статистическое и клиническое значение полученных результатов.

В данном исследовании пациенты продолжали принимать участие с 5-й по 52-ю недели терапевтического периода только в том случае, если они соответствовали критериям стабильности для снижения количества ингаляций при помощи ингалятора Turbuhaler, затем получаемая ими доза была снижена с 2 до 1 ингаляции два раза в сутки. Если же больные и во время дальнейших визитов к врачу соответствовали критериям стабильности для повторного снижения дозы, количество ингаляций могло быть уменьшено до одной в вечернее время. Дополнительная оценка стабильности контроля БА у каждого пациента перед снижением дозы, вводимой с помощью ингалятора Turbuhaler, в этом исследовании служила для проверки концепции применения минимальной эффективной дозы ФОР/БУД. Такой подход привел к снижению количества используемых медикаментов пациентами группы ФОР/БУД, хотя, в отличие от больных, получавших стабильную дозу САЛ/ФП, они повышали дозу препарата на время до двух недель при появлении первых признаков нестабильности заболевания. Весьма интересно, что даже при такой корректировке в группе ФОР/БУД было больше обострений БА, чем в группе САЛ/ФП, что наводит на мысль о необходимости большей поддерживающей дозы для снижения риска утери контроля над заболеванием у больных персистирующей БА. Рекомендации увеличить количество ингаляций с 1 или 2 до 8 в сутки не всегда приводили к регрессированию осложнения, что свидетельствует в пользу гипотезы о том, что при утере контроля БА даже немедленное вмешательство с применением высоких доз не всегда оказывается эффективным.

## Выводы

В целом результаты исследования CONCEPT свидетельствуют о том, что вместо минимизации количества принимаемых препаратов, основывающейся на ежедневном изменении симптоматики, рационально применять альтернативный подход – максимально противостоять вариабельности заболевания, назначая лечение на уровне, позволяющем пациентам как можно дольше жить без симптомов и обострений. Практическим воплощением этой весьма привлекательной альтернативы является САЛ/ФП, принимаемый по 50/250 мкг два раза в сутки при помощи ингалятора Diskus (GlaxoSmithKline). Помимо упомянутых явных клинических преимуществ, весьма вероятно, что подобный подход обладает лучшим эффектом и на воспаление дыхательных путей, которое оказывает первостепенное влияние на развитие БА.

Статья напечатана в сокращении.  
Clinical Therapeutics Volume 27, № 4, 2005.

Перевод с англ. Александра Нагребецкого