

Эффективность и безопасность комбинированного препарата Фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике

 А.С. Белевский

Кафедра пульмонологии ФУВ

Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В проспективное несравнительное многоцентровое открытое наблюдательное исследование длительностью 12 нед было включено 697 больных бронхиальной астмой (БА) средней тяжести течения. Всем пациентам назначался Фостер — фиксированная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола. Первичной конечной точкой являлась оценка контроля БА. Исключены из анализа эффективности были 140 пациентов. Улучшение контроля БА в целом было достигнуто у 555 человек (99,6%). Из 425 больных с исходно неконтролируемым течением БА у 25,7% удалось достичь частичного контроля, а у 74,1% — полного контроля БА. Из 122 больных с частично контролируемой БА у 89,3% удалось достичь полного контроля БА. Исследование подтверждает терапевтическую эквивалентность Фостера другим комбинированным препаратам, содержащим более высокие дозы глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, Фостер, эффективность, безопасность.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Средствами первой линии в лечении среднетяжелой и тяжелой БА в настоящее время служат **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)**. Терапевтический эффект **глюкокортикостероидов (ГКС)** связан с их способностью ингибировать образование в клетках провоспалительных белков (цитокинов, фосфолипазы A_2 , молекул адгезии и др.) и активировать образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом (липокортина-1, нейтральной эндопептидазы и др.). Местное воздействие ИГКС способствует уменьшению

отека в слизистой оболочке бронхов и подавлению тканевой специфической и неспецифической гиперреактивности. Глюкокортикостероиды угнетают пролиферацию фибробластов и уменьшают синтез коллагена, что замедляет развитие склеротического процесса в стенках бронхов.

С увеличением дозы ИГКС противовоспалительный эффект возрастает, однако начиная с определенной дозы кривая доза—эффект выходит на плато и отмечается развитие нежелательных явлений (НЯ), характерных для системных ГКС. В соответствии с международными рекомендациями GINA (The Global Initiative for Asthma — Глобальная инициатива по бронхиальной астме) пациентам, у которых БА недостаточно контролируется малыми и средними дозами ИГКС, к терапии рекомендуется добавлять ингаляционные β_2 -агонисты

Контактная информация: Белевский Андрей Станиславович, pulmobas@yandex.ru

длительного действия (ДД). Результаты многих исследований показали, что добавление β_2 -агонистов ДД к ИГКС более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС, для улучшения контроля симптомов и функции внешнего дыхания.

Синергизм действия ИГКС и β_2 -агонистов ДД обусловлен их комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Ингаляционные глюкокортикостероиды обеспечивают высокую плотность β -рецепторов на мембранах клеток-мишеней и повышают их активность. В свою очередь, β_2 -агонисты ДД активируют рецепторы к ГКС, при этом для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. β_2 -агонисты ДД усиливают транслокацию комплекса ГКС–рецептор в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что увеличивает противовоспалительную активность и стимулирует синтез β -рецепторов. Использование фиксированной комбинации ИГКС и β_2 -агониста ДД в одном ингаляторе позволяет больным почувствовать быстрое облегчение благодаря β_2 -агонисту ДД (тем самым улучшив комплайнс) и одновременно получить поддерживающую дозу ИГКС, что способствует контролю БА.

Воздействие ИГКС на дыхательные пути и их системное действие в большой степени зависят от используемого ингаляционного устройства. Фармацевтической компанией “Къези” была разработана новая технология создания бесфреоновых **дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) – Модулит**. Эта технология позволяет создавать экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионата (БДП) с диаметром частиц 1,5 мкм и добиться его равномерного распределения в легких, в том числе в дистальных отделах, обеспечивая высокую эффективность при меньшей дозе ИГКС. Уменьшение дозы достигается за

счет уменьшения нереспирабельной фракции без снижения противовоспалительного эффекта. Технология Модулит была применена для создания первой фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного БДП и формотерола в виде ДАИ – **Фостера**.

Достижение контроля БА – сложный процесс, на который влияют различные факторы, при этом в повседневной практике он может существенно отличаться от такового при проведении клинических испытаний тех же препаратов. Результаты крупномасштабных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики с привлечением большого числа врачей, могут существенно дополнить выводы ограниченных контролируемых исследований. Вышесказанное стало поводом для проведения открытого многоцентрового несравнительного наблюдательного **исследования ЭСТАФЕТА**, в котором оценивались эффективность и безопасность Фостера у больных БА в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследовательскую группу составили 120 практикующих врачей 92 лечебных учреждений из 21 города России. В исследование включались взрослые пациенты с БА среднетяжелого течения, нуждающиеся в коррекции базисной терапии (у которых отсутствовал контроль БА), а также пациенты с контролируемым течением БА (для установления терапевтической эквивалентности препарата Фостер с ранее назначенной терапией).

В течение вводного периода (10 ± 4 дня) определяли среднее значение **пиковой скорости выдоха (ПСВ)** в утренние и вечерние часы, уточняли степень тяжести БА и уровень контроля при ранее назначенной базисной терапии. После завершения вводного периода больные переводились на прием Фостера (100 мкг БДП и 6 мкг формотерола

в разовой дозе). Режим дозирования (по 1 или 2 ингаляции 2 раза в сутки) определялся индивидуально лечащим врачом с учетом уровня контроля БА и объема предшествующей терапии. На последующих ежемесячных визитах проводилась оценка эффективности и безопасности терапии, при необходимости врач мог изменять режим дозирования или дополнительно назначать другие лекарственные средства.

Критерии исключения из исследования:

- регулярная терапия системными ГКС в течение последних 3 мес;
- индекс курения более 10 пачек-лет или наличие хронической обструктивной болезни легких;
- беременность или кормление грудью;
- ишемическая болезнь сердца с нарушениями ритма или удлинением интервала QT на ЭКГ, тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелый сахарный диабет и другие тяжелые декомпенсированные заболевания.

Контроль эффективности лечения проводился через 30, 60 и 90 дней терапии. Оценивалась динамика симптомов БА (частота дневных и ночных приступов удушья/кашля), потребность в препаратах для купирования симптомов, ПСВ и число обострений за период наблюдения. Первичной конечной точкой являлось достижение контроля над клиническими проявлениями БА согласно критериям GINA 2006 и по данным Asthma Control Test (ACT). Безопасность препарата оценивали на основании жалоб пациента, данных физикально-го обследования и наличия НЯ.

Результаты исследования

В исследовании приняло участие 697 больных, однако из анализа эффективности было исключено 140 индивидуальных карт по различным причинам:

- 64 карты не соответствовали критериям включения/исключения;

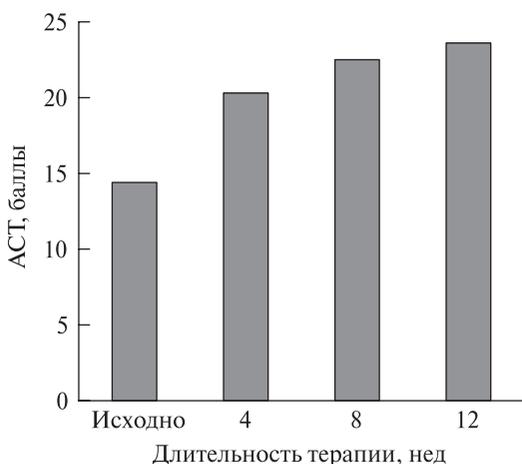
- 63 карты вызывали сомнения в достоверности полученных данных;
- 7 больных досрочно прекратили исследование — у 1 пациентки исследование было прекращено в связи с развившимся НЯ, а 6 пациентов не явились на контрольные визиты;
- 5 карт не содержали полноценной информации, необходимой для проведения анализа эффективности;
- 1 пациент не соблюдал режим приема препарата.

Все больные, исключенные из анализа эффективности или досрочно прекратившие участие в исследовании, которым хотя бы однократно вводился препарат, учитывались при оценке безопасности.

В анализ эффективности терапии было включено 557 пациентов (из них 37,5% мужчин). Средний возраст больных составил $44,6 \pm 2,1$ года, продолжительность заболевания — $9,3 \pm 2,9$ года (от 6 мес до 47 лет).

Исходно отсутствие контроля БА по критериям GINA 2006 отмечено у 76,3% пациентов, у 21,9% течение заболевания было частично контролируемым. Среди пациентов с неконтролируемым течением БА 39% исходно не получали базисной терапии, у 36% проводилась монотерапия ИГКС, а 25% получали комбинацию ИГКС и β_2 -агонистов ДД (что, однако, не обеспечивало полного контроля БА). Десять больных с контролируемым течением БА были включены в исследование для определения терапевтической эквивалентности Фостера и ранее назначенной терапии.

Из 557 пациентов, закончивших исследование, терапия Фостером оказалась эффективной у 555 (99,6%), что проявилось улучшением контроля БА по данным ACT (рисунок). Улучшение контроля БА регистрировалось к концу первого месяца лечения и достигало максимума к окончанию исследования.



Изменение уровня контроля БА на фоне терапии Фостером по данным АСТ.

Из 425 больных с исходно неконтролируемым течением БА у 25,7% удалось достичь частичного контроля, а у 74,1% — полного контроля над симптомами БА (табл. 1, 2). У одного пациента с исходно неконтролируемым течением БА, получавшего ранее в качестве базисной терапии средние дозы ИГКС, на фоне терапии Фостером контроль над симптомами не был достигнут.

Среди больных с частично контролируемым течением БА к концу исследования в 89,3% случаев удалось достичь полного контроля БА. У 12 человек (9,8%), 3 из которых ранее получали средние дозы ИГКС, а 9 — комбинацию ИГКС и β_2 -агонистов ДД, уровень частичного контроля был сохранен, при этом среднесуточные показатели ПСВ в большинстве случаев были улучшены. У одного пациента, исходно не получавшего базисной терапии, назначение Фостера не улучшило контроля симптомов.

У пациентов с исходно контролируемым течением БА (10 человек), из которых 4 человека ранее находились на базисной терапии средними дозами ИГКС, а 6 получали комбинацию средних доз ИГКС и β_2 -аго-

нистов ДД (преимущественно будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 4 дозы в сутки), на фоне терапии Фостером сохранялся полный контроль БА.

Особого внимания заслуживает группа из 106 пациентов с неконтролируемым течением БА, ранее получавших комбинированную базисную терапию средними/высокими дозами ИГКС и β_2 -агонистами ДД. На фоне терапии Фостером у этих пациентов был достигнут частичный (42,5%) или полный (57,5%) контроль БА. Кроме того, назначение Фостера способствовало достижению полного контроля БА у 34 из 43 пациентов, ранее достигавших лишь частичного контроля при приеме других комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов ДД. В то же время следует учитывать влияние на результаты самого факта участия в исследовании — это могло улучшать кооперативность пациентов и их следование врачебным рекомендациям.

На фоне терапии Фостером у большинства пациентов улучшились утренние и среднесуточные показатели ПСВ (табл. 3). Также было отмечено увеличение индивидуального лучшего показателя (ИЛП) ПСВ, определяемого в утренние часы в течение последних 10 дней. На фоне терапии Фостером у 72% пациентов ИЛП ПСВ улучшился в среднем на 36,5% по сравнению с исходным уровнем, при этом даже у пациентов с исходным полным контролем БА наблюдалась тенденция к росту ИЛП.

На фоне терапии Фостером отмечено радикальное уменьшение количества обострений БА. До начала исследования число обострений в среднем составляло 1,8 на 1 пациента за 3 мес. За время исследования обострения отметили лишь 20 больных (3,6%): 19 — при острых респираторных заболеваниях, в некоторых случаях осложнившихся бронхитом или пневмонией, 1 — в результате отмены терапии Фостером. Все обострения были купированы в амбулатор-

Таблица 1. Динамика контроля симптомов БА на фоне терапии Фостером

Исходный уровень контроля БА (n)	Предшествующая базисная терапия (n)	Число пациентов		
		нет контроля БА	частично контролируемая БА	контролируемая БА
Неконтролируемая БА (425)	Нет (166)	–	31 (7,3%)	135 (31,8%)
	ИГКС (153)	1 (0,2%)	33 (7,8%)	119 (28,0%)
	ИГКС + β_2 -агонист ДД (106)	–	45 (10,6%)	61 (14,3%)
Частично контролируемая БА (122)	Нет (30)	–	1 (0,8%)	29 (23,8%)
	ИГКС (49)	–	3 (2,4%)	46 (37,7%)
	ИГКС + β_2 -агонист ДД (43)	–	9 (7,4%)	34 (27,9%)
Контролируемая БА (10)	ИГКС (4)	–	–	4 (40,0%)
	ИГКС + β_2 -агонист ДД (6)	–	–	6 (60,0%)
Всего	557 (100%)	1 (0,2%)	122 (21,9%)	434 (77,9%)

Таблица 2. Изменение уровня контроля БА на фоне терапии Фостером по данным АСТ

Исходный уровень контроля БА	Оценка по АСТ, баллы			
	исходно	через 1 мес	через 2 мес	через 3 мес
Неконтролируемая БА	12,7 ± 2,0	19,7 ± 1,9*	22,2 ± 1,6*	23,5 ± 1,6*
Частично контролируемая БА	19,5 ± 1,4	22,2 ± 1,4*	23,3 ± 1,3*	24,0 ± 1,2*
Контролируемая БА	24,0 ± 1,4	24,0 ± 1,1	24,4 ± 0,9	24,6 ± 0,8
Все пациенты	14,4 ± 3,9	20,3 ± 1,8*	22,5 ± 1,6*	23,6 ± 1,5*

* Различия с исходной величиной достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика ПСВ у больных БА на фоне терапии Фостером

Исходный уровень контроля БА	ПСВ, л/мин				Прирост ИЛП, %
	исходно	через 1 мес	через 2 мес	через 3 мес	
Неконтролируемая БА	343,8 ± 9,6	402,6 ± 9,4*	433,9 ± 9,5*	445,5 ± 9,8*	37,7 ± 5,1
Частично контролируемая БА	377,4 ± 9,5	418,4 ± 9,3*	444,7 ± 9,4*	459,5 ± 9,6*	32,2 ± 5,5
Контролируемая БА	422,1 ± 10,8	430,0 ± 10,7	440,1 ± 9,8	455,1 ± 10,2	21,6 ± 1,7
Общий результат	352,6 ± 9,7	405,7 ± 9,5*	436,4 ± 9,5*	448,8 ± 9,8*	36,5 ± 5,3

* Различия с исходной величиной достоверны, $p < 0,05$.

ных условиях с помощью кратковременно-го усиления базисной терапии либо назначения короткого курса системных ГКС и антибактериальных препаратов (по показаниям). После купирования обострения все пациенты продолжили участие в исследовании с приемом прежней дозы Фостера. Таким образом, число обострений на фоне терапии Фостером достоверно ($p < 0,001$)

уменьшилось и в среднем составило 0,04 на 1 пациента за 3 мес.

Большая часть пациентов (331 человек) получали Фостер в суточной дозе 400/24 мкг БДП/формотерола, 226 пациентов – 200/12 мкг. У 28% больных, исходно получавших Фостер в дозе 400/24 мкг/сут, после достижения контроля БА доза препарата была снижена в 2 раза, что не привело к ухудшению состояния.

Нежелательные явления были обнаружены лишь у одной пациентки (0,18%), которая с первого дня применения Фостера отметила сердцебиение и тремор рук. Степень тяжести НЯ оценена как средняя, связь с препаратом — вероятная, поэтому лечение было прервано. На фоне отмены Фостера состояние стабилизировалось и не потребовало дополнительной коррекции.

Обсуждение

В исследовании ЭСТАФЕТА продемонстрировано, что применение Фостера в условиях реальной клинической практики способствует достижению контроля над заболеванием у большинства пациентов со среднетяжелой БА. Прием Фостера ведет к улучшению показателей утренней пикфлоуметрии и радикально снижает число обострений БА. Степень контроля и показатели пикфлоуметрии значимо возрастают к концу первого месяца приема Фостера, достигая наилучших значений к моменту завершения исследования (12 нед от начала терапии). Перевод на Фостер пациентов, достигших полного контроля над заболеванием при приеме других препаратов, в 100% случаев не ведет к утрате контроля. Нежелательные явления, требующие отмены препарата, встречаются крайне редко (0,18%), относятся к среднетяжелым и легко купируются после отмены Фостера.

Отдельного обсуждения заслуживает факт достижения контроля над БА пациентами, ранее неуспешно применявшими комбинацию ИГКС/ β_2 -агонист ДД: при приеме Фостера у всех пациентов так или иначе улучшилась степень контроля над БА, причем у 57,5% из них был достигнут полный контроль. Необходимо отметить, что произошло это при более низких дозах ИГКС, чем пациенты применяли раньше.

С одной стороны, данный феномен можно объяснить повышением организованности пациента, включая регулярный прием препарата и ежедневный самоконт-

роль (мониторинг пикфлоуметрии), а также усилением врачебного контроля за выполнением назначений (что неизбежно происходит при проведении исследования). С другой стороны, экстрамелкодисперсная лекарственная форма ИГКС, используемая в ДАИ Фостер по технологии Модулит, обеспечивает равномерное распределение в легких, в том числе в дистальных отделах, и высокую степень депонирования, что обеспечивает высокую эффективность препарата при низком содержании ИГКС.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что ДАИ Фостер БДП/формотерол в суточной дозе 400/24 мкг был так же эффективен в лечении больных среднетяжелой и тяжелой БА, как будесонид/формотерол в суточной дозе 800/24 мкг и флутиказона пропионат/салметерол в суточной дозе 500/100 мкг. Результаты исследования ЭСТАФЕТА подтверждают терапевтическую эквивалентность ДАИ Фостер по технологии Модулит, содержащего низкие дозы ИГКС, комбинированным препаратам, содержащим средние дозы ИГКС и равнозначную дозу β_2 -агонистов ДД.

Благодаря инновационной технологии Модулит экстрамелкодисперсная форма лекарственного препарата равномерно распределяется во всех отделах бронхиального дерева, обеспечивая хороший терапевтический эффект при использовании низких доз ИГКС, снижая вероятность побочных эффектов, что, безусловно, ведет к повышению приверженности пациентов к лечению и большей эффективности препарата.

Рекомендуемая литература

- Acerbi D., Brambilla G., Kottakis I.* Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007. V. 20. № 3. P. 290–303.
- Bousquet J., Dell'anna C.* Modulite technology in the development of formoterol HFA pMDI: clinical

evidence and future opportunities // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2008. V. 2. № 1. P. 27–36.

Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2008. V. 9. № 3. P. 479–490.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2006 Revision: GINA Report. URL: <http://www.ginasthma.org>

Goldin J.G., Tashkin D.P., Kleerup E.C. et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 104. № 6. P. S258–S267.

Paggiaro P., Nicolini G., Papi A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol hydrofluoro-

alkane-propelled inhaler in asthma // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2008. V. 2. № 2. P. 161–166.

Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al.; ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma // *Allergy.* 2007. V. 62. № 10. P. 1182–1188.

Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al.; Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. № 4. P. 682–689.

Scichilone N., Contino A., Figlioli G.B. et al. Patient perspectives in the management of asthma: improving patient outcomes through critical selection of treatment options // *Patient Prefer. Adherence.* 2010. V. 4. P. 17–23.

Singh D., Piccinno A., Borrill Z. et al. Tolerability of high cumulative doses of the HFA modulite beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. V. 21. № 3. P. 551–557.

Efficacy and Safety of Fixed Combination Foster in Asthma Patients in Real Clinical Practice

A.S. Belevskiy

In this prospective non-comparative open multicenter observational 12-weeks study 697 patients with moderate asthma were enrolled. All patient received Foster. Primary endpoint was the level of asthma control. 140 patients were excluded from efficacy analysis. Overall the level of asthma control was improved in 99.6% patients. 25.7% from 425 patients with uncontrolled asthma have obtained partly controlled asthma, 74.1% have obtained full control. 89.3% from 122 patients with partly controlled asthma have obtained full control and 9.8% retain partly controlled asthma. The study confirmed therapeutic equivalency of Foster to other fixed combinations with higher doses of glucocorticosteroids.

Key words: asthma, level of control, Foster, efficacy, safety.



АТМОСФЕРА

www.atmosphere-ph.ru

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию журналов “Лечебное дело”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.