

**А. Н. ЦОЙ**

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола для эффективного и безопасного контроля бронхиальной астмы

Цой Алла Николаевна

доктор медицинских наук,

профессор кафедры клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

Симбикорт Турбухалер представляет фиксированную комбинацию иГКС будесонида и β 2-агониста быстрого действия формотерола в едином ингаляторе. На основании проведенного анализа данных литературы автор заключает, что симбикорт Турбухалер можно отнести к лекарственным препаратам, представляющим стандарт рационального использования единого ингалятора как для проведения постоянной противовоспалительной терапии хронического заболевания, так и для терапии по требованию, т.е. спасательной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, симбикорт Турбухалер.

A. N. TSOJ

The fixed combination of budesonide and formoterol for the effective and safe control of bronchial asthma

Simbicort Turbuhaler represents the fixed combination iGKS budesonide and β 2-agonist fast action formoterol in a uniform inhaler. On the basis of the lead analysis of data of the literature the author concludes, it is possible to carry Simbicort Turbuhaler to the medical products representing the standard of rational use of uniform inhaler as for carrying out of constant anti-inflammatory therapy of chronic disease and for therapy on demand, i.e. saving therapy.

Keywords: bronchial asthma, treatment, Simbicort Turbuhaler.

С момента установления воспаления в дыхательных путях как одного из наиболее важного патофизиологического компонента астмы ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) прочно заняли ведущее место для поддерживающей терапии больных астмой [1]. Это становится понятным, если учесть, что воспаление при астме носит хронический характер и сопровождается эозинофилией, инфильтрацией тучными клетками и активацией Th-2 клетками лимфоцитов, экспрессирующих интерлейкины 4, 5, 13 (ИЛ- 4, 5, 13). Кроме этого, в бронхиальной стенке находят структурные изменения, такие как гиперплазия слизистых желез, гипертрофия и гиперплазия гладких мышц дыхательных путей, субэпителиальный фиброз. Они в большей степени выражены у больных с тяжелым течением астмы, хотя встречаются и при легкой стадии заболевания. Эти изменения могут внести свой вклад в формирование хронической обструкции дыхательных путей и снижать ответ к бронходилататорам или к иГКС [2].

Установлено, что длительное лечение иГКС положительно влияет на функцию легких, снижает частоту обострений и потребность в госпитализации, улучшает качество жизни. Обычно дозы иГКС устанавливались в соответствии с тяжестью астмы, что предполагает, что с нарастанием тяжести заболевания необходимо увеличивать дозу иГКС, как показано в таблице 1 [3].

Ингаляционные ГКС (иГКС): механизм действия.

Традиционно считали, что действие иГКС при лечении больных астмой начинается медленно. Более того, для таких проявлений астмы, как бронхиальная гиперреактивность, для максимального уменьшения степени ее выраженности требуется лечение иГКС в течение многих месяцев и даже лет, причем на максимально высоких дозах [4]. В то же время динамика симптомов и клинических показателей происходит, как правило, быстро, в течение нескольких дней. В настоящее

Таблица 1
Эквивалентные дозы ИГКС для взрослых [3]

ИГКС	Низкая ежедневная доза, мкг	Средняя ежедневная доза, мкг	Высокая ежедневная доза**, мкг
Беклометазон дипропионат	200-500	>500-1000	> 1000-2000
Будесонид*	200-400	>400-800	>800-1600
Циклесонид*	80-160	>160-320	>320-1280
Флунизолид	500-1000	>1000-2000	>2000
Флютиказон	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазон фураат	200-400	> 400-800	>800-1200
Триамсинолон ацетонид	400-100	>1000-2000	>2000

* - у больных с легкой астмой возможно однократное ежедневное назначение

** - при достижении контроля над симптомами астмы титровать дозу в сторону уменьшения

время стали известны новые стороны молекулярного механизма действия ГКС, доказывающие быстроту проявления их противовоспалительного действия, в том числе и у больных с обострением астмы [5].

Механизм действия будесонида не отличается от других ИГКС. Он обратимо связывается с ГКС-рецептором (ГР), рецептором II типа, который располагается в цитоплазме и экспрессирован во всех тканях и клетках. После присоединения к ГР комплекс ГР+будесонид быстро перемещается в ядра клеток. Часть генов в своей промоторной части имеет участки для распознавания активированного ГР, известные как ГКС-отвечающие элементы (GRE), которые активируются при взаимодействии с ГР. Примером, указывающим на активацию гена под воздействием ГКС, является $\beta 2$ -рецептор. При *In vivo* исследовании в легких человека было обнаружено очень быстрое (через 2 часа) и значительное увеличение количества $\beta 2$ -рецепторов после воздействия ГКС [6]. ГКС активируют важный противовоспалительный фермент — фосфатаза-1 — митогенактивируемую протеинкиназу (МКФ-1), который является эндогенным ингибитором провоспалительных путей митоген-активируемой протеинкиназы (МАП). ГКС быстро, в десятки раз увеличивают экспрессию мРНК в МКФ-1 на протяжении 2 часов после введения, а уровень белка в МКФ-1 увеличивается в течение 4 часов, и это сопровождается ингибированием МАП [7].

Однако основные противовоспалительные эффекты ГКС обусловлены подавлением воспалительных генов, активированных транскрипцией провоспалительных факторов, таких как ядерный фактор NF κ B, который активирует транскрипцию путем ацетилирования сердцевин гистонов, вокруг которых обмотана ДНК. Активированный ГР подключает ядерный фермент гистондеацетилазу-2 к комплексу активированных воспалительных генов, в результате происходит деацетилирование сердцевин гистонов и подавление воспалительных генов [8]. Таким образом, ключевым действием гистондеацетилазы-2 является деацетилирование ацетилированной формы ГР, чтобы он мог ингибировать ядерный фактор NF κ B [9]. В исследованиях с использованием временных интервалов показано, что эти эффекты ГКС появляются очень быстро, в течение нескольких минут. Как только воспалительные гены прекращают синтез кодируемых ими белков, например, цитокинов, они распадаются со скоростью, определяемой стабильностью их мРНК. Для многих воспалительных генов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и хемокины, этот распад происходит относительно быстро, и поэтому значительное снижение секреции цитокинов или хемокинов

происходит в течение 6-12 час. Это свидетельствует о том, что ГКС обладают относительно быстрым противовоспалительным действием *in vitro*.

Фармакокинетика ИГКС.

Галогенизация КС привела к синтезу уникальных препаратов, сохранивших высокую глюкокортикоидную активность при местном их применении и изменение фармакокинетических параметров. ИГКС быстро всасываются с мембраны клеток, например, пик концентрации в крови после ингаляции будесонида достигается через 20 минут и удерживается в течение 1-2 часов. ИГКС быстро подвергаются эффекту первого прохождения через печень, приводящему к почти полному разрушению ГКС при первом пассаже через печень (флютиказон, мометазон фураат, циклесонид) (таблица 2).

Уменьшается желудочно-кишечная биодоступность, однако может увеличиваться системная биодоступность за счет всасывания в легочный кровоток ингалированного ИГКС, которая во многом зависит от типа ингалятора, пропеллента и инспираторной фракции аэрозоля или порошка, например, БДП с пропеллентом гидрофторалканом содержит большой процент ультрамелкодисперсной аэрозоли.

Некоторые ИГКС (беклометазон дипропионат и циклесонид) представляют собой пролекарство, так как не обладают фармакологической активностью. В организме под воздействием эстераз они превращаются в свои активные метаболиты β -17 монопропионат беклометазона (17-БМП) и дисциклесонид, имеющие большее сродство ГКС-рецептору. Будесонид подвергается быстрому метаболизму в печени при участии цитохрома р450 (СУР 3А4) с образованием двух метаболитов, обладающих слабой фармакологической активностью. У ИГКС укорачивается период полувыведения, что снижает риск проявления потенциальных нежелательных эффектов, например, подавление функции коры надпочечников, так как выработка кортизола подчиняется закону «обратной отрицательной» связи, чем продолжительнее будет период полувыведения, тем выше уровень гормона в крови, тем будет меньше вырабатываться собственный, что и происходит при применении синтетических ГКС, например, триампсиналона или дексаметазона.

Увеличивается липофильность ИГКС, дающая возможность быстро абсорбироваться с клеточных мембран и распределяться по всему организму и дольше задерживаться в тканях. В отличие от других ИГКС, липофильность будесонида увеличивается многократно, когда он связывается с ненасыщенными жирными кислотами (олеиновой, пальмитиновой, стеариновой кислотами) и в виде конъюгатов в неактивной форме отклады-

Таблица 2
Фармакологические свойства ИГКС

Параметры	БДП/17МПР	Будесонид	Флютикасон пропионат	Мометаз фуроат	Циклесонид/Десциклесонид	Примечание
Тип/ингалятор	ГФА-ДА	ПИ (турбухалер) ГФА-ДА (в США)	ПИ(Дискус/Аккухалер) ГФА-ДА	ПИ(Твист Халер)	ГФА-ДА	ГФА-ДА↑отложение в легких, проникновение в мелкие дыхательные пути
Оральная биодоступность	<1% (П)*†, 26%(А)*	11%**	< 1%**	< 1%¶	<% < (П)**; <1%(А)**	Снижается системное поступление и НЭ
Отложение в легких	53%‡	18-28%¶	29%‡	13.9%‡	52%‡	↑местное ПВД, ↓требуемую дозу
Форма	Раствор	Суспензия для ГФА-ДА	Суспензия для ГФА-ДА	Сухой порошок (с лактозой)	раствор	Раствор↑отложение в легких путем ↑ультрамелких аэрозолей
Активация в легких	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Быстрый переход в активную форму ГКС в легких, а не в ротоглотке
Сродство к ГР	53 (П) 1345(А)	935	1800	2300	12(П), 1212(А)	Сильное ПВД
Эстерификация	Нет	Да	Нет	Неизвестно	Да	Легочная служит как депо для ЛС, удлиняет ПВД и можно назначить 1 раз/сутки
Липофильность	Низкая (П)/ высокая (А)	Низкая"	Высокая	Очень высокая	Очень высокая (П) и (А)	Связано с длительной задержкой в тканях, можно один раз в день
Связь с белками: не связанная в %	87%:13% (П)	88%:12%	90%-98%: 2%-10%	98%-99%:~1%	99%:1% (П) и (А)	↓ - больше «С» активного ИГКС в системном кровотоке, доступных для потенциальных НЭ
T½ (час)	0,5(П) 2,7(А)§	2.8§	5.6-6.1§	4.5§	0.38(П)§ 3,5(А)§	↓ - меньше потенциальных НЭ
Объем распределения (л)	20(П)§ 424(А)§	183-301	253-282§	332§	207(П) 897(А)§	Повсеместное распределение ↑-системных эффектов
Клиренс (л/час)	150(П)§ 120(А)§	84§	80-93§	53.5§	152(П)§ 228(А)§	↓ - могут быть потенциальные НЭ

БДП-беклометазон дипропионат, 17-БМП — активный метаболит БДП; НФА-ДА — дозированный ингалятор с пропеллентом гидрофторалканом; ПИ-порошковый ингалятор; " — высокая в комплексе с ненасыщенными жирными кислотами; † — увеличение; ‡ — снижение; T½ — период полувыведения; Объем распределения (Vd); Клиренс (CL)

ГР-ГКС-рецептор; «С»-концентрация; ПВД-противовоспалительное действие

Обозначения после способа приема: * — ингаляция; ** — перорально; § — внутривенно; ¶ — порошковый ингалятор;

† — дозированный ингалятор с пропеллентом хлорфторуглеродом;

‡ — дозированный ингалятор с пропеллентом гидрофторалканом; П — пролекарство; А — активный метаболит

вается в легких, обеспечивая продолжительность действия, и можно рекомендовать однократный прием в низких дозах [3]. При поступлении в кровь конъюгаты вновь эстерифицируются и становятся фармакологически активными. Это предотвращает подавление функции коры надпочечников, в отличие от флютикасона, способного аккумулироваться в тканях легких при длительном приеме в активной форме.

Однако ИГКС не могут изменить прогрессирования болезни и они не могут излечивать от астмы, так как при прекращении лечения симптомы и воспаление снова возвращаются [10].

Для большинства больных применение ИГКС в низких и средних дозах безопасно, только длительное применение высоких доз ИГКС небезопасно для больных. У лиц пожилого возраста чревато возможностью появления катаракты и остеопороза, у детей — задержкой роста [11]. Комплаентность ИГКС низкая, возможно, из-за недопонимания больных и боязни потенциальных нежелательных эффектов и неспособности поддерживать ежедневный режим приема, когда симптомы хорошо контролируются [12]. Доза любого ГКС в эквивалентной дозе ≥1000 мкг/сутки по БДП может представлять риск для раз-

Таблица 3

Сравнение режима SMART:

а) сравнение с 2-4-мя дозами будесонида или с симбикортом+тербуталин

Название и тип КИ, длительность, число больных	Тяжесть астмы	Группы терапии	Первичная конечная точка эффективности	Результат
STEAM, 2-слепое, 6 мес. N=697 [30]	Легкая и умеренная	Симбикорт SMART 80/4,5 2 инг 1 раз вечер; Vs Будесонид 180 мкг 1 раз вечер+тербуталин	Утренняя ПСВ	Средний прирост в группе SMART 34,5 л/мин vs 9/5 л/мин (p<0.001)
STEP, 2-слепое, 12 мес. n=1890 [31]	Легкая-умеренная (17%) и тяжелая (83%)	Симбикорт SMART 160/4,5 2 инг 1 раз /день Vs Будесонид 320 мкг 2 раз/день+тербуталин	Время развития 1-го тяжелого обострения	Снижение риска тяжелого обострения на 39% (p<0.001)
STAY, 2-слепое, 12 мес n=2760 [32]	умеренная	Симбикорт SMART 80/4,5 1 инг 2 раз /день Vs симбикорт 80/4,5 мкг 1 инг 2 раз /день+тербуталин Vs 4-к кратная доза будесонида + тербуталин	Время развития 1-го тяжелого обострения	Снижение риска тяжелого обострения на 39% По сравнению с группами контроля (p<0.001)

б) с удвоенной дозой симбикортом +формотерол и серетидом;

SMILE, 2-слепое, 12 мес. N=3394 [33]	Умеренная и тяжелая	Симбикорт SMART 160/4,5 1 инг 2 раз/день; Vs симбикорт 160/4,5 мкг 1 инг 2 раз/день+формотерол; Vs симбикорт 160/4,5 мкг 1 инг 2 раз/день+тербуталин	Время до 1-го тяжелого обострения	Снижение риска 1-го тяжелого обострения на 27% Vs симбикорт+формотерол (p<0.005) и на 45% Vs симбикорт+тербуталин
COMPASS 2-слепое, 6 мес. N=3335 [34]	умеренная и тяжелая	Симбикорт SMART 160/4,5 1 инг 2 раз /день Vs симбикорт 320/9 мкг 1 инг 2 раз/день + тербуталин; Vs серетид 50/250 мкг 1 инг 2 раз/ день+тербуталин	Время до развития 1-го тяжелого обострения	В группе SMART было более длительным время до 1-го тяжелого обострения Vs симбикортом (p=0,023) и в группе серетид (p=0,0034). Снижение общего числа обострений на 28% (p<0,01) и на 39% Vs серетидом (p<0,01).
COSMOS, открытое, 12 мес. n=2143 [35]	умеренная и тяжелая	Симбикорт SMART 160/4,5 2 инг 2 раз /день (со ↓ до 1 инг 2 раз/день) Vs серетид 50/250 мкг 1 инг 2 раз/день (со ↓ до 50/100 мкг 1 инг 2 раз/день или ↑ до 50/500 мкг 1 инг 2 раз/день+салбутамол) (4,5 мкг 1 инг 2 раз /день+тербуталин Vs 4-кратная доза будесонида + тербуталин	Время развития 1-го тяжелого обострения	Снижение риска тяжелого обострения на 25% {CI: 7, -39% (p=0,01)}

в) с симбикортом+формотерол или тербуталин и серетидом+тербуталин или салбутамол

SWEDISH STUDY, открытое, 6 мес. N=3394 [36]	Легкая и умеренная	Симбикорт SMART 160/4,5 1 инг 1 раз/день; Vs симбикорт SMART 160/4,5 1 инг 2 раз/день Vs симбикорт 160/4,5 мкг 1 инг 2 раз/ день+формотерол	Уровень контроля астмы по вопроснику ACQ5 и утренняя ПСВ	Нет различий в уровне контроля по ACQ5 и в частоте обострений
AHEAD, 2-слепое, 6 мес. n=2309 [37]	Легкая-умеренная (17%) и тяжелая (83%)	Симбикорт SMART 160/4,5 2 инг 2 раз /день Vs серетид 50/250 мкг 1 инг 2 раз/день+тербуталин	Время развития 1-го тяжелого обострения	Снижал обострения и обострения, требующие госпитализации, с 31 до 25 и с 13 до 9 событий/100 больных/год (p=0.039); (p=0.046), соответственно. Снижение смертности было недостоверно и недостоверно продлевалось время до обострения (RR 0,82;95%CI 0,62, 1,05)

Положительное взаимодействие формотерола и будесонида усиливает эффективность Симбикорт SMART



Рисунок 1
Синергизм противовоспалительного действия будесонида и формотерола при применении симбикорта (с дополнениями)

вия нежелательных эффектов [3], поэтому при достижении контроля над симптомами астмы необходимо ее пересмотреть в сторону снижения.

С внедрением иГКС связывают и снижение смертности от астмы в последние несколько лет [13]. Постепенно стали появляться сведения, что у больных, недостаточно контролируемых симптомами астмы на низких дозах иГКС, улучшение контроля достигается при добавлении к ним β_2 -агонистов длительного действия (β_2 ДД). Применение иГКС в качестве лекарства первой линии для длительной терапии астмы подтверждено многочисленными исследованиями и высоким уровнем доказательности (уровень А). При отсутствии контроля над симптомами астмы одним из вариантов следующей ступени терапии является добавление к низким дозам иГКС β_2 -ДД [3]. Причем показано, что такая комбинация более эффективна в контроле над симптомами астмы, чем увеличение дозы одного иГКС будесонида или флутиказона. При такой комбинированной терапии иГКС и β_2 ДД (формотеролом и салметеролом) улучшается функция легких, уменьшается частота и тяжесть обострений вне зависимости от степени тяжести течения астмы, причем значительно лучше, чем при увеличении дозы одного иГКС [3]. Это привело к разработке и внедрению комбинированных препаратов флутиказона/салметерола (серетид, GlaxoSmithKline, UK), будесонида/формотерола (симбикорт, AstraZeneca, UK)

и беклометазона дипропионат/формотерола (фостер, Chiesi Pharmaceutici, Italy). Если серетид и симбикорт широко применяются в клинической практике для лечения больных астмой и ХОБЛ, их эффективность и безопасность доказаны многочисленными рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями, то препарат фостер находится еще на стадии одобрения в европейских странах и в России. Комбинированный препарат в одном ингаляторе более удобен для больного, так как увеличивается доля больных, принимающих не только бронходилататоры, но и противовоспалительные средства. Кроме того, больные получают более низкие дозы иГКС, и улучшается комплаентность из-за того, что больной быстро чувствует улучшение дыхания. Рациональность комбинации заключается в комплементарности действия иГКС и β_2 ДД на патофизиологические механизмы развития бронхиальной астмы и синергизме взаимодействия препаратов [5].

β_2 -агонист длительного действия: формотерол

Формотерол- β_2 -ДДА является селективным и полным агонистом β_2 -адренорецепторов. В отличие от салметерола, бронхорасширяющее действие формотерола начинается быстро, через 3-5 мин. после ингаляции, он обладает дозозависимым эффектом и продолжительностью действия до 12 часов, как и у салметерола.

Механизм действия формотерола такой же, как и у других β_2 -агонистов. Формотерол соединяется с β_2 -адренорецепторами гладкой мускулатуры бронхов и активирует внутриклеточную аденилциклазу, которая катализирует превращение аденозинтрифосфата в циклическую аденозинмонофосфат (цАМФ). Увеличение уровня цАМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и, соответственно, к бронходилатации [14]. Препарат обладает средней степенью липофильности. Это дает ему возможность проникать в липидный слой плазмолеммы гладкомышечных клеток дыхательных путей, который может служить как «депо» для его медленной диффузии и продолжения активации рецептора на длительный период. Часть же формотерола может достичь рецептора прямо из водной фазы, таким образом, приводя к быстрому началу действия. Формотерол вызывает длительное расслабление спазмированных мышц бронхов и в стабильном состоянии, и при обострении астмы [31]. Его эффективность и безопасность доказана у больных астмой и ХОБЛ. Его рекомендуют применять в качестве поддерживающей терапии больным, получающим иГКС, и в качестве препарата спасательной медицины [3].

В последнее время обсуждается вопрос о безопасности длительного применения β_2 -ДД в поддерживающей терапии астмы, особенно касательно их применения в лечении обострений астмы. В рандомизированном контролируемом исследовании салметерола в сравнении с плацебо у > 26 000 больных с астмой длительностью 28 недель было выявлено достоверное превышение смертности от астмы и жизнеугрожающих событий в группе больных, принимавших салметерол. Это привело к предположению, что лечение салметеролом может быть причиной смертельных исходов у больных [15]. Причем анализ в подгруппах показал, что большинство смертей было зарегистрировано среди афроамериканцев, и возможным объяснением этому факту считали отсутствие приема иГКС больными, как рекомендовалось в клинической практике. Также было высказано предположение о возможности генетических различий в β_2 -рецепторах в этой подгруппе. Метаанализ, куда был включено и это исследование, наряду с другими исследованиями, где больные принимали формотерол, выявил, что действительно β_2 -ДД могут увеличить частоту тяжелых обострений и смертность. К сожалению, не анализировались те исследования, где не было увеличения смертности, если больные принимали сопутствующую терапию иГКС [16]. Было сделано заключение, что причиной увеличения смертности могло быть: 1) увеличенное применение β_2 -агонистов без адекватного лечения воспалительного процесса, которые требуют назначения иГКС; 2) имело место ошибочное мнение, что больные с более тяжелым течением и с обострениями требуют применения более высоких доз β_2 -агонистов [17].

Проблема безопасности длительного применения β_2 -ДД в качестве поддерживающей терапии астмы должна быть решена совместным приемом с иГКС и лучше всего в виде фиксированной ингаляции в одном ингаляторе [3, 18]. Кроме того, формотерол обладает и другими эффектами, «небронхолитическими», которые могут играть очень важную роль в его эффективности при использовании во время обострений. Он оказывает противовоспалительное действие путем стимуляции β_2 -рецепторов на клетках эндотелия посткапиллярных венул, основного места образования отека жидкости [19], и потому может эффективно блокировать развитие отека в дыхательных путях. В настоящий момент напрямую измерить количество этой жидкости при обострении астмы не представляется возможным, поэтому используются косвенные методы. Например, можно измерить в мокроте содержание α_2 -макроглобулина, плазменного маркера, увеличивающегося после провокации гистамином. Его уровень значительно снижается под воздей-

ствием формотерола у здоровых лиц [20]. Это свидетельствует, что в терапевтических дозах формотерол может ингибировать протекание плазмы и, таким образом, обладать противовоспалительным действием.

Тучные клетки играют ключевую роль при обострениях астмы. При разрушении тучных клеток высвобождаются бронхоконстрикторные медиаторы — цистеиноливые лейкотриены, простагландины и гистамин. Формотерол оказывает профилактический эффект на АМФ — индуцированный бронхоспазм через 2 часа после приема, свидетельствуя о быстром эффекте стабилизации тучных клеток [21]. Важным механизмом в снижении обострений астмы при применении иГКС может являться предотвращение толерантности к стабилизирующим эффектам тучных клеток к β_2 -агонистами, что показано в Фасет-исследовании и исследованиями с комбинированными препаратами. У больных с легкой астмой под влиянием формотерола значительно снижался уровень нейтрофилов в индуцированной мокроте, как и уровень ИЛ-8, но не на иГКС [22], а иГКС снижали уровень эозинофилов в индуцированной мокроте.

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола — симбиорт: механизм взаимодействия иГКС с формотеролом.

Применение фиксированной комбинации в одном ингаляторе превышает эффект комбинации препаратов из отдельных ингаляторов в связи с совпадением точек локализации отложения частичек ингалированных препаратов [23] и синергизма противовоспалительного действия ГКС и β_2 -ДД [5] (рисунок 1).

Под влиянием иГКС быстро, в течение нескольких часов увеличивается экспрессия β_2 -адренорецепторов, повышается их чувствительность к действию симпатомиметиков или преодолевается толерантность, возникающая после длительного применения β_2 -агонистов [24]. Это свидетельствует о том, что ГКС могут сохранить ответ на β_2 -агонисты со стороны тучных клеток и нейтрофилов, которые обычно демонстрируют развитие тахифилаксии (резистентности) в ответ на чрезмерное применение β_2 -агонистов. Этот факт может быть очень значимым при использовании комбинации будесонида/формотерола в качестве купирующего средства, поскольку чувствительность тучных клеток и нейтрофилов к быстрым эффектам формотерола может быть сохранена благодаря поддерживающей терапии будесонидом [5]. В свою очередь β_2 -агонист формотерол увеличивает ядерную локализацию ГКС-рецепторов, что приводит к потенцированию противовоспалительных механизмов действия ГКС [5], а также и к прямому синергизму обоих препаратов на торможение высвобождения воспалительных медиаторов и усилению противовоспалительного эффекта [25]. В *in vitro* исследовании на клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей, леченных β_2 -агонистом и иГКС, выявили потенцирование, ГКС-индуцированное подавление фактора некроза опухоли- α (TNF- α), вызванное высвобождением ИЛ-8 [26]. Комплементарные эффекты комбинации будесонида и формотерола на процессы воспаления были подтверждены в *in vitro* исследованиях с индуцированной мокротой у больных астмой легкой и средней тяжести течения [27]. В последние годы появились сведения о том, что комбинация БДП с формотеролом может оказать положительное влияние и на процессы ремоделирования слизистой бронхальной стенки из-за антипролиферативного действия на фибробласты легких у человека [28].

Следовательно, в результате фармакодинамического взаимодействия при комбинации иГКС с формотеролом к бронхорасширяющему, противовоспалительному эффектам добавляются антиремоделирующий и антипролиферативный эффекты.

Фармакокинетика симбикорта

В исследованиях после однократной ингаляции 12 доз дозированных аэрозолей (по 160/4,5 мкг симбикорта) у больных с умеренной астмой установлен пик концентрации будесонида на уровне 4,5 нмоль/л и 136 пмоль/л для формотерола через 20 мин. и 10 мин. ингаляции соответственно. Примерно 8% от ингалированной дозы формотерола было найдено в моче в виде неизмененного препарата. Следует отметить, что системное поступление препарата было ~ на 30% меньше, чем после приема той же дозы симбикорта из порошкового ингалятора. Период полувыведения составил 4,7 часа (будесонид) и 7,9 часа (формотерол). При сравнительном исследовании с повторным приемом симбикорта в дозе 160/4,5 мкг 2 раза в день в течение 7 дней у больных с умеренной астмой и здоровых добровольцев были выявлены в группе больных астмой низкие значения пика концентрации обоих препаратов — 1,2 нмоль/л (будесонид) и 28 пмоль/л (формотерол) в те же временные интервалы — через 21 мин. и 10 мин. соответственно. У здоровых добровольцев пик концентрации будесонида и формотерола были на 30%-40% выше, чем у больных астмой, однако системное поступление препаратов было сопоставимо в обеих группах. Было выявлено пропорциональное дозе увеличение концентрации будесонида и формотерола в плазме крови при приеме симбикорта в дозе 160/4,5 мкг по 2 или 4 ингаляции 2 раза в день в течение 5 дней здоровыми добровольцами. Дополнительно был рассчитан индекс аккумуляции в группе, принимавших симбикорт (2 ингаляции 2 раза в день). Он равнялся 1,32 для будесонида и 1,77 для формотерола.

Сравнительные исследования использования единого ингалятора, симбикорта Турбухалер, для поддерживающей и купирующей терапии астмы — режим SMART

Имеется достаточно доказательств, что формотерол можно использовать в качестве эффективного средства по потребности, то есть купирующей терапии, из-за быстроты наступления и продолжительного бронхорасширяющего эффекта. При этом его системные эффекты имеют такую же продолжительность, как у β_2 -агонистов короткого действия, и это дает возможность применения формотерола в кумулятивной дозировке [29]. У больных с острым тяжелым бронхоспазмом эффективность повторного применения будесонида/формотерола не отличается от эффективности салбутамола, однако комбинированный препарат обладает преимущественным профилем безопасности [5]. Будесонид/формотерол имеет одинаковую эффективность с формотеролом при применении в качестве купирующей терапии у больных при острой тяжелой астме. Все эти данные свидетельствуют о том, что будесонид/формотерол — симбикорт можно применять у больных астмой в качестве поддерживающей и купирующей терапии — в режиме SMART.

Эффективность и безопасность симбикорта Турбухалер в режиме SMART изучалась в клинических исследованиях: по многоступенчатой программе: а) сравнение с 2-4 дозами будесонида или с симбикортом+тербуталин; б) сравнение режима SMART в удвоенной дозе с симбикортом+формотерол и серетидом; в) сравнение с симбикортом+формотерол или тербуталин и серетидом+тербуталин или салбутамола (таблица 3).

В клинические исследования симбикорта Турбухалер в режиме SMART включались больные как с легким течением, так и с умеренным и с исходными значениями ОФВ1 в пределах 40-50% должной величины. До включения в исследование больные получали базисную терапию иГКС в дозах, соответствующих тяжести течения заболевания (от 200 мкг до 1600 мкг), однако симптомы астмы контролировались неадекватно, так как суточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия доходила и до 10 раз в сутки.

Исследования SMART показали, что в сравнении с монотерапией будесонидом в увеличенной дозе, симбикортом и серетидом в фиксированных дозах и плюс по потребности β_2 -агонисты короткого действия или длительного действия (формотерол) SMART надежно обеспечивает более высокие показатели функции легких, снижается риск всех типов обострений, удлиняется время первого обострения, уменьшается выраженность симптомов астмы, уменьшается дополнительная потребность в бронхолитиках и уменьшается общая нагрузка ГКС.

На фоне применения симбикорта в режиме SMART в сравнении с будесонидом в дозе в 2 и 4 раза большей + тербуталин или симбикортом в фиксированной дозе + тербуталин было преимущество SMART в отношении улучшения функции легких, профилактики обострений, уменьшении в дополнительных ингаляциях для купирования симптомов. Удлинилось время до развития первого тяжелого обострения, и была меньшей доза иГКС. В исследовании COSMOS было показано, что риск первого тяжелого обострения был на 25% [CI:7,-39%] ($p=001$) ниже при режиме SMART по сравнению с фиксированным приемом серетида, и на 30% [CI:58,-17%] был меньше риск тяжелого обострения, требующего неотложной медицинской помощи или госпитализации. В группе SMART было меньше общее число обострений на 22%, на 34% - дней приема ГКС внутрь, и на 37% меньше госпитализаций по поводу тяжелого обострения астмы. Доля больных, достигших хорошего контроля над симптомами астмы (менее 4 ингаляций бронхолитиков по потребности в неделю), в группе SMART было достоверно большей, чем при применении серетида в фиксированной дозе — 76% и 66% соответственно ($p<0,01$). В другом сравнительном исследовании режима SMART с серетидом и симбикортом в фиксированных дозах (COMPASS) также продемонстрировано преимущество режима SMART. Частота обострений была меньше на 39% в сравнении с серетидом, причем больные в группе SMART принимали на 25% меньшую дозу иГКС, чем в группах сравнения.

Заключение

Симбикорт Турбухалер представляет фиксированную комбинацию иГКС будесонида и β_2 -агониста быстрого действия формотерола в едином ингаляторе. Удобство такой комбинации заключается в том, что больной одновременно принимает поддерживающую терапию иГКС и дополнительно бронхолитик длительного действия, который, кроме быстрого и длительного бронхорасширяющего эффекта, оказывает и дополнительное противовоспалительное действие. Из-за такой удачной комбинации увеличивается комплаентность больных, уменьшается общая нагрузка ГКС на организм, и больному легче управлять своим лечением, согласованным с врачом. Это обеспечивает высокую эффективность и безопасность длительного применения симбикорта и позволяет надежно контролировать симптомы астмы.

Немаловажное значение в высокой эффективности и безопасности симбикорта имеет система доставки сухого порошка, система Турбухалер. Она обеспечивает увеличение инспирабельной фракции порошка и низкую вариабельность доставляемой в легкие дозы, составляя у больных астмой 38% и 9% соответственно, в то время как эти же показатели при ингаляции флютиказона через Дискус составили 14% и 37% соответственно [38]. По-видимому, симбикорт Турбухалер можно отнести к лекарственным препаратам, представляющим стандарт рационального использования единого ингалятора как для проведения постоянной противовоспалительной терапии хронического заболевания, так и для терапии по требованию, т.е. спасательной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Inhaled corticosteroids for asthma. *New Engl J Med* 1995; 332: 868-875.
2. Chung K.F., Adcock I.M. Combination therapy of long-acting beta-2 adrenoceptor agonists and corticosteroids for asthma. *Treat Respir Med* 2004; 3(5): 279-283.
3. GINA (Global initiative for asthma). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, Updated 2007, 91.
4. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A., et al. Asthma control, if achieved and maintained, eliminated airway hyperreactivity: a 3 year real-life study. Presented at the 16th annual Eur Respir Soc congress; 2-6 Sept 2006: Munich.
5. Barnes P.J. Scientific rationale for using single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-595.
6. Mak JCW, Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticoids increase β 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995; 12: L41-L46.
7. Engelbrecht Y, de Wet H, Horsch K, et al. Glucocorticoids induce rapid upregulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and dephosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and impair proliferation in human and mouse osteoblast cell lines. *Endocrinology* 2003;144: 412-422.
8. Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits IL-1 β -induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891-6903.
9. Ito K., Yamamura S. et al. Histone deacetylase 2 –mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med* 2006; 203:7-13.
10. Rabe K.F., Kadachi M., Lai C.K., 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.
11. Shacke H., Docke W.D., Assadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002; 96: 23-43.
12. Home R. Compliance, adherence, and concordance: Implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130: 65-72S.
13. Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-944.
14. Fauls D., Hollingshead L.M., Goa K.L. Formoterol. Review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991; 42(1):115-137.
15. Nelson H.S., Weiss S.T., Blecker E.R. et al. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
16. Salpenter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
17. Ernst P. et al. Is the association between inhaled beta-agonists use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 :75-79.
18. NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program). Expert Panel Report 3. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, USA: national Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.
19. Baluk P., McDonald D.M. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduced microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol* 1994; 266: L461-L468.
20. Greiff L. et al. Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum normal subjects. *Thorax* 1998;53:1010-1013
21. Ketchell RI et al. Dose-related effects of formoterol on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and histamine. *Eur Respir J* 2002; 19: 611-612.
22. Mannechotesuwan K et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-1942
23. Bateman ED et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003; 2: 275-281
24. Mak J.C., Hisada T., Salmon M., Barnes P.J. et al. Glucocorticoids reverse IL-1 β -induced impairment of β -adrenoceptor-mediated relaxation and up-regulation of G-protein-coupled receptor kinases. *Br J Pharmacol* 200; 135: 987-996.
25. Caramori G., Ito K., Papi A., et al. Interaction between long-acting β 2-agonists and glucocorticoids. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2006; 3: 261-268.
26. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition of β 2-agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 79-85.
27. Profita M. et al. Biochemical interaction between effects of B β and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics. *Allergy* 2005; 60(3): 323-329.
28. Eickelberg O., Roth M., Lorx R. et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1005-2010.
29. Hospenthal M.A., Peter JI. Long-acting beta(2)-agonists in management of asthma exacerbation. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 69-73.
30. Rabe K.F., Pizzichini E., et al. Budesonide/Formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in mild-moderate asthma. *Chest* 2006; 129: 246-256.
31. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of Budesonide/Formoterol a single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1403-1418.
32. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., et al. Budesonide/Formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *AJRCCM* 2005; vol 171: 129-136.
33. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006; 368: 744-753.
34. Kuna P., Peters M.J. et al. Effect of Budesonide/Formoterol as maintenance and reliever therapy on asthma exacerbation. *Pract* 2007; 61:725-736. *Int J Clin*
35. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/Formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26(5):819-828.
36. Lundborg M., Wille S., Bjermer L. et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol compared plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-821.
37. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/Formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007, doi:10.1016/j.rmed.2007.07.014.
38. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Discus®/Accuhaler® and pMDI in adults. *AJRCCM* 2003; 167 (7 Suppl): A 896.