

# Фиксированные и свободные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих $\beta_2$ -агонистов: что лучше?

В последние годы при бронхиальной астме (БА) активно используются фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА), потому что они удобны для пациента, а входящие в их состав компоненты при совместном депонировании в легких обладают синергизмом действия на молекулярном уровне. Однако отсутствуют прямые сравнения степени контроля над БА при использовании фиксированных и свободных комбинаций.

Коллективом авторов под руководством P. Barnes проведен анализ результатов 10 исследований, в которых сравнивался контроль над БА при использовании фиксированных комбинаций и при одновременном назначении тех же препаратов в отдельных ингаляторах (свободных комбинаций).

**Методы.** Поиск литературы проводился в базе данных Medline. Для анализа отбирали рандомизированные контролируемые исследования с участием больных БА, в которых сравнивали эффект комбинаций ИГКС + ДДБА в одном и в отдельных ингаляторах. Уровень контроля БА в разных исследованиях оценивали разными способами: по проценту дней контролируемой БА (дней без проявлений БА, ночных пробуждений из-за симптомов БА или использования лекарств по потребности), проценту дней без проявлений БА, проценту больных, у которых симптомы БА отсутствовали в течение >75% дней исследования, или по вопроснику контроля над БА Asthma Control Questionnaire (ACQ). Степень улучшения контроля над заболеванием рассчитывалась как разница в контроле при лечении фиксированными и свободными комбинациями ИГКС и ДДБА, деленная на уровень контроля при лечении свободной комбинацией.

**Результаты.** Всего до февраля 2011 г. было отобрано 10 исследований: в трех применяли флутиказон + салметерол, в четырех – будесонид + формотерол, в одном – флу-

тиказон + формотерол и еще в одном – беклометазон + формотерол.

В исследованиях флутиказона с салметеролом как фиксированная комбинация, так и одновременное применение отдельных ингаляторов привели к увеличению числа больных, у которых симптомы БА отсутствовали >75% дней, и к увеличению числа дней без проявлений БА по сравнению с исходным уровнем без достоверной разницы между вариантами лечения. В одном из исследований показано, что фиксированная комбинация флутиказона и салметерола в большей степени улучшает утреннюю пиковую скорость выдоха, чем отдельные ингаляторы, но эта разница составила всего 5,41 л/мин и, хотя и была статистически достоверной, не сопровождалась увеличением числа дней и ночей без проявлений БА и без потребности в препаратах для купирования симптомов, т.е. оказалась клинически незначимой.

В исследованиях будесонида и формотерола также получено одинаковое увеличение процента дней контролируемой БА и одинаковое уменьшение балла по вопроснику ACQ через 6 и 12 мес лечения как для фиксированной комбинации, так и для тех же лекарств в отдельных ингаляторах. В одном исследовании выявлена тенденция к снижению риска развития легких обострений на фоне фиксированной комбинации в отличие от терапии отдельными ингаляторами, но без статистической достоверности.

Для флутиказона и формотерола тоже отсутствовали достоверные различия в увеличении числа дней контролируемой БА от исходного уровня при использовании фиксированной комбинации либо отдельных ингаляторов.

Применение фиксированной комбинации беклометазона и формотерола привело к достоверно более хорошему контролю над БА, чем применение отдельных ингаляторов этих лекарств, несмотря на то что доза ИГКС в свободной комбинации была выше, чем в фиксированной (1000 и 400 мкг соответственно). Дополнительный (post hoc) анализ показал, что терапия фиксированной комбинацией беклометазона и формотерола привела к увеличению числа дней контролируемой БА на 50% (15,4% при терапии отдельными ингаляторами и 23,0% при терапии фиксированной комбинацией, различия достоверны).

Реферат подготовлен к.м.н. С.Ю. Чикиной по материалам: Barnes P.J., Nicolini G., Bizzi A. et al. Do inhaled corticosteroid/long-acting beta<sub>2</sub>-agonist fixed combinations provide superior clinical benefits compared with separate inhalers? A literature reappraisal // Allergy Asthma Proc. 2012. V. 33. № 2. P. 140–144.

**Обсуждение.** Известно, что у больных, не достигших полного контроля над БА на фоне монотерапии низкими или средними дозами ИГКС, добавление ДДБА более эффективно улучшает контроль над заболеванием и легочную функцию, чем повышение дозы ИГКС. Свободные комбинации ИГКС и ДДБА могут повысить клиническую эффективность лечения, но фиксированная комбинация более удобна для пациента, следовательно, при уменьшении числа ингаляторов, которыми больной должен обязательно пользоваться каждый день, точность соблюдения режима лечения повышается. Кроме того, фиксированные комбинации гарантируют, что пациент регулярно получает ИГКС, и тем самым снижают риск возможных осложнений благодаря устранению потенциального риска от применения ДДБА без ИГКС. Однако не все варианты комбинированной терапии одинаково эффективны. Так, при сравнении влияния различных вариантов комбинированной терапии на контроль над БА только фиксированная комбинация экстремелкодисперсных аэрозолей беклометазона и формотерола достоверно улучшала контроль над заболеванием по сравнению с терапией двумя отдельными ингаляторами. Все другие существующие сегодня фиксированные комбинации не имели преимуществ перед свободными комбинациями тех же лекарств с точки зрения улучшения контроля над заболеванием.

При назначении фиксированной комбинации беклометазона и формотерола доза ИГКС уменьшалась в 2,5 раза по сравнению с дозой беклометазона в свободной комбинации с формотеролом. Основная причина таких различий

заключается в маленьком размере частиц фиксированной комбинации беклометазона и формотерола (экстремелкодисперсный аэрозоль), что повышает депонирование лекарственного препарата в дистальных отделах дыхательных путей в отличие от более крупных частиц ИГКС в отдельном ингаляторе.

**ФОСТЕР**  
Беклометазон+Формотерол

## Первая экстремелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях<sup>1,2</sup>
- ▶ Эффективное улучшение ФВД\* и контроля над симптомами бронхиальной астмы<sup>1</sup>
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон<sup>3</sup>

\* ФВД – функция внешнего дыхания  
1 Paggiaro et al, Expert Rev, Resp, Med, 2008; 2(2):161-166  
2 Mariotti et al, Poster presented at AIPC 2007  
3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al, Allergy 2007; 62 (10):1182-1188

**Chiesi**  
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасьютикал» 127055, Москва, Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru

Значение контроля над БА связано с тем, что этот показатель лучше отражает состояние мелких дыхательных путей, чем привычные спирометрические показатели. В последние годы получен большой объем доказательств того, что при БА воспалительный процесс охватывает как крупные, так и мелкие дыхательные пути, поэтому особое внимание стали уделять доставке лекарственных препаратов именно в мелкие дыхательные пути. Экстремелкодисперсная форма позволяет лекарственному препарату гораздо в большей степени проникнуть в

дистальные отделы дыхательных путей, чем в обычных аэрозолях.

Таким образом, фиксированные и свободные комбинации ИГКС и ДДБА в виде обычных неэкстремелкодисперсных аэрозолей оказывают одинаковое влияние на уровень контроля над БА. В отличие от них фиксированная комбинация экстремелкодисперсных аэрозолей беклометазона и формотерола позволяет значительно улучшить контроль над заболеванием по сравнению с одновременным назначением тех же препаратов в отдельных ингаляторах. ●



### Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

**Подписной индекс 20832**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

**Подписной индекс 81610**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

**Подписной индекс 37211**