

Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия: реалии 2011 г.

А.А. Визель

При клиническом изучении комбинации ингаляционно-го глюкокортикостероида (ИГКС) будесонида с β_2 -агонистом формотеролом, обладающим быстрым началом действия и 12-часовой продолжительностью эффекта, исследователи получают всё больше доказательств ее безопасности и эффективности. На протяжении последних 5 лет применение β_2 -агонистов длительного действия разрешено только совместно с ИГКС. Причиной этому стали результаты исследования безопасности салметерола (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), в котором больные, получавшие этот бронхолитик, особенно афроамериканцы, имели достоверно повышенный риск фатальных и жизнеугрожающих эпизодов **бронхиальной астмы (БА)**. В результате лекарства, содержащие салметерол и формотерол, получили от Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) предупреждение в черной рамке.

При этом убедительных данных относительно нежелательных эффектов формотерола получено не было. Следует заметить, что в эксперименте формотерол способен вызывать повреждение миокарда у крыс, и объем повреждения зависит от дозы. Механизм этого повреждающего действия может быть связан со снижением экспрессии саркоплазматической кальциевой АТФазы SERCA2, а будесонид оказывает протективный эффект [1]. Таким образом, комбинация будесонид/формотерол имеет хорошую доказательную базу относительно предупреждения возможной кардиотоксичности β_2 -агониста.

В отличие от других комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами комбинация **будесонид/формотерол** (Симбикорт®) в порошковом ингаляторе Турбухалер® рекомендована GINA (2010), руководствами по бронхиальной астме Европейского респираторного общества, респираторных обществ Великобритании, Канады и Австралии в качестве базисной терапии и терапии по потребности. В Дании, Финляндии и

Норвегии терапия Симбикортом в режиме единого ингалятора была изучена на 1835 больных БА, и выводы свидетельствуют о том, что она не отличается по безопасности от общепринятой в этих странах терапии (согласно рекомендациям GINA), но позволяет достичь лучшего контроля БА при меньшей суточной дозе ИГКС [2]. В ЮАР ретроспективный анализ применения Симбикорта для поддерживающей терапии и терапии по потребности на 2–4-й ступени лечения БА более чем у 12 000 пациентов показал, что данный подход был более эффективен, чем использование фиксированных доз, особенно на более высоких ступенях [3]. Насчитывается 13 контролируемых исследований, которые объединяют более 21 тыс. пациентов, успешно получавших этот вид лечения БА, и результаты этих исследований хорошо согласуются между собой [4]. Тем не менее указывается на необходимость продолжить изучение препарата Симбикорт Турбухалер в качестве базисной терапии и терапии по потребности для оценки отдаленных результатов, влияния межэтнических различий, а также экономических аспектов применения этой стратегии в реальной практике.

Возможность применения препарата Симбикорт Турбухалер для купирования приступов БА определяется двумя факторами. Во-первых, это скорость наступления бронходилатации после применения формотерола: доказано, что по этому параметру формотерол не уступает сальбутамолу. Вторым фактором служат свойства порошкового ингалятора Турбухалер, результаты оценки которого опубликованы в 2011 г. в ряде стран. В Австралии были изучены электростатические свойства частиц формотерола и лактозы, поступающие из Турбухалера при инспираторных потоках в диапазоне от 30 до 90 л/мин [5]. Было отмечено электростатическое взаимодействие двух этих составляющих порошка, которое проявлялось образованием и распадом шаровидных конгломератов, позволяя достичь высокой респиральной фракции. Сопоставление Турбухалера с дозированными аэрозольными ингаляторами и рядом порошковых ингаляторов (Роталер, Спинхалер и др.) показало, что Турбухалер позволяет получить наиболее стабильные дозы препарата на

Александр Андреевич Визель – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

выходе из устройства и наиболее высокую легочную депозицию [6].

По мнению японских клиницистов, ингаляционная терапия с использованием порошковых устройств в настоящее время вышла на первое место в терапии обструктивной легочной патологии [7]. Эффективность ингаляции порошка определяется инспираторными давлением и потоком, которые способен развить пациент, причем существуют пограничные значения этих параметров, ниже которых ингаляция становится менее эффективной. Инспираторный поток при критических значениях инспираторного давления составляет для Дискуса (Мультидиска) 53,9 л/мин, для Дискхалера – 65,8 л/мин, для Турбухалера с Пульмикортом – 45,9 л/мин, для Турбухалера с Симбикортом – 48,6 л/мин. Проведенное у детей исследование показало, что пациенты старше 5 лет создают инспираторный поток >30 л/с, при котором Турбухалер обеспечивает достаточную депозицию частиц в мелких бронхах [8].

Наряду с силой вдоха крайне важно обучение пациентов, поскольку только правильная техника ингаляции обеспечивает необходимую депозицию лекарственного препарата в легких. Корейские исследователи показали, что порошковые ингаляторы как минимум в 2 раза реже приводят к техническим ошибкам, чем дозированные аэрозольные ингаляторы [9]. Исследователи из Иордании и Австралии сравнили частоту ошибок, которые пациенты совершали при применении Дискуса и Турбухалера: в Иордании технически правильно чаще использовали Дискус, а в Австралии – Турбухалер [10]. В Финляндии в 18-месячном контролируемом исследовании, проводившемся у детей с БА, в первые 45 дней верно применяли Турбухалер 94,7% пациентов, а в последние 45 дней – 92,2% [11]. При этом было выявлено снижение кооперативности по мере улучшения состояния, что указывает на необходимость строгого врачебного контроля терапии, даже если пациент хорошо владеет ингаляционным устройством.

В Великобритании в 6-месячном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности применения Симбикорта Турбухалера в качестве базисной терапии и терапии по потребности было показано, что такая терапия обладает равной эффективностью в отношении контроля БА у молодых и пожилых (старше 65 лет) пациентов [12]. Китайские пульмонологи на основании данных компьютерной томографии высокого разрешения доказали, что терапия

Симбикортом (160/4,5 мкг 2 раза в день) в течение 1 года замедляет ремоделирование легких при БА [13].

С точки зрения сравнительной безопасности Симбикорт Турбухалер является наиболее изученным препаратом, который применялся в различных дозах и в разных ситуациях. При ретроспективном анализе у 49 900 пациентов, получавших формотерол, не было выявлено увеличения частоты серьезных нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы [14]. Аналогичный уровень безопасности был зафиксирован при метаанализе 45 рандомизированных контролируемых исследований [15]. На сегодняшний день только Симбикорт Турбухалер разрешен в европейских и ряде других стран в качестве базисной терапии и терапии по потребности (до 12 доз в сутки), чего нельзя пока сказать про комбинации формотерол/беклометазона дипропионат или салметерол/флутиказона пропионат.

Таким образом, применение при БА препарата Симбикорт Турбухалер в качестве базисной терапии и терапии по потребности, предложенное в первом десятилетии XXI века, с уверенностью продолжило свой путь во втором десятилетии, получив серьезную поддержку доказательной медицины. Оптимальное сочетание эффективных компонентов с надежным устройством доставки стали основанием для включения препарата Симбикорт Турбухалер в формуляры и списки жизненно важных лекарственных средств.

Список литературы

1. Liu F., Liu C.T. // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2011. V. 27. № 3. P. 245.
2. Sjørs-Petersen U. et al. // Clin. Respir. J. 2011. V. 5. № 3. P. 173.
3. Bateman E.D. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 38.
4. Braidot F. et al. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2011. V. 11. № 4. P. 361.
5. Hoe S. et al. // J. Pharm. Sci. 2011. Aug. 17. doi: 10.1002/jps.22721. [Epub ahead of print].
6. Newman S.P. // J. Aerosol Med. 1995. V. 8. Suppl. 3. P. S21.
7. Kanabuchi K. et al. // Tokai J. Exp. Clin. Med. 2011. V. 36. № 1. P. 1.
8. Pedersen S. // J. Aerosol Med. 1994. V. 7. Suppl. 1. P. S55.
9. Lee S.M. et al. // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. V. 3. № 1. P. 46.
10. Basheti I.A. et al. // Respir. Care. 2011. Jun. 17. [Epub ahead of print].
11. Nikander K. et al. // Arch. Dis. Child. 2011. V. 96. № 2. P. 168.
12. Haughney J. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. № 6. P. 838.
13. Wang K. et al. // Acta Pharmacol. Sin. 2011. V. 32. № 1. P. 126.
14. Sears M.R. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. № 1. P. 21.
15. Kemp J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2011. V. 107. № 1. P. 71.



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