

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комбинированные препараты в терапии бронхиальной астмы у подростков

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 25.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

В статье подробно освещен вопрос терапии бронхиальной астмы комбинированными препаратами. Главным преимуществом сочетания ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в одном ингаляторе является одновременная доставка в легкие двух эффективных вдыхаемых препаратов. Такой подход повышает приверженность пациентов назначаемой терапии, облегчая достижение комплаентности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, комбинированные препараты.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, поэтому основу терапии этой патологии составляют противовоспалительные препараты. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) улучшает функцию легких и уменьшает выраженность проявлений болезни.

Однако, у многих пациентов, несмотря на использование ИГКС, достичь полного контроля над болезнью не удается. Положительная динамика у таких больных наблюдается при добавлении к терапии ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия. В то же время, необходимо помнить о том, что не рекомендуется использовать β_2 -агонисты длительного действия в виде монотерапии, поскольку информация по серьезным нежелательным явлениям из предшествующих исследований указывает

на то, что бронходилатирующие эффекты β_2 -агонистов длительного действия могут маскировать не адекватно купированное обострение воспалительного процесса в дыхательных путях. В настоящее время комбинации низких или средних доз ингаляционных кортикостероидов с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД) являются оптимальными для лечения пациентов со средней и тяжелой бронхиальной астмой (БА), которая плохо контролируется монотерапией ИГКС [1]. Главным преимуществом сочетания ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в одном ингаляторе является одновременная доставка в легкие двух эффективных вдыхаемых препаратов. Такой подход повышает приверженность пациентов назначаемой терапии, облегчая достижение комплаентности.

E.A. Vishneva, R.M. Torshkhoeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseeva

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Combined preparations in the therapy of bronchial asthma in children

The article describes in detail the therapy for bronchial asthma with combined preparations. The key advantage of combining long-acting inhalant corticosteroids and β_2 -agonists in one inhalant is the simultaneous delivery of effective inhalant preparations to the lungs. Such approach increases the commitment of patients to the prescribed therapy thus making it easier to achieve compliance.

Key words: bronchial asthma, control, combined preparations.

Благодаря проведенным исследованиям, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикостероидами, комбинация ИГКС/ β_2 -агониста длительного действия улучшает контроль бронхиальной астмы и уменьшает частоту обострений [2–4]. Терапия бронхиальной астмы направлена на достижение оптимального контроля над болезнью, который возможен у многих пациентов, но не у всех. У больных с неконтролируемой бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения, получающих комбинированную терапию высокими дозами ИГКС, сохраняется значительная потребность в препаратах скорой помощи и угроза обострений [5].

В настоящее время в России для базисной терапии бронхиальной астмы у детей среди комбинированных препаратов доступны два: ингаляционный кортикостероид флутиказон/ β_2 -агонист длительного действия салметерол (Серетид) и ингаляционный кортикостероид будесонид/ β_2 -агонист длительного действия формотерол (Симбикорт). Будесонид является негалогенизированным глюкокортикостероидом и оказывает выраженное местное действие, обладая при этом хорошей переносимостью. Клиренс данного лекарственного вещества у детей на 50% выше, чем у взрослых. Будесонид обладает большей степенью растворимости в воде и не столь высоко липофилен, как флутиказон, который удерживается в тканях дольше, приводя к более длительному периоду полувыведения, а значит и к большему риску возникновения системных побочных действий. Поэтому период полувыведения флутиказона в два раза больше, несмотря на одинаковый клиренс у будесонида и флутиказона. Таким образом, можно заключить, что будесонид более безопасен при применении в детской практике [6].

Несмотря на то, что β_2 -агонисты длительного действия, которые используются в данных препаратах, обладают одинаковой продолжительностью действия (примерно 12 ч), фармакологические свойства салметерола и формотерола несколько отличаются. По сравнению с салметеролом, формотерол действует более быстро, а по времени начала эффекта при бронхиальной астме почти не уступает сальбутамолу. Фармакологические свойства формотерола обуславливают дозозависимый эффект — увеличение дозы обеспечивает дополнительную бронходилатацию [7, 8], что не характерно для салметерола [9]. Эти данные подтверждены в исследовании Palmqvist et al., 2000 (рис. 1).

По результатам данного исследования, как одна, так и две дозы препарата будесонид/формотерол в дозировке 160/4,5 мкг демонстрировали более быстрое начало действия, чем салметерол/флутиказон в дозировке 50/250 мкг, а также обеспечивали более высокие средние и максимальные показатели ОФВ₁ в течение 3-часового периода наблюдения. Измерялись также следующие показатели: ОФВ₁ в первые 3 минуты ($p < 0,001$), среднее ОФВ₁ в период 0–15 минут ($p < 0,001$) [10].

По данным Pedersen S. et al. клинически эффективная доставка препарата при использовании турбухалера достигается при скорости воздушного потока 30 л/мин и более, что позволяет доставлять терапевтически активный объем лекарственного средства в дыхательные пути детей и пациентов в остром приступе бронхиальной астмы [11].

Эффективная доставка и размер частиц лекарственного средства являются важными характеристиками ингаляторов сухого порошка. В исследовании *in vitro* поступившие дозы (количество доставленной дозы с аэроди-



ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹

Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977–1987. 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858. 3. Ellul-Micallef R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419–422. 4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247–254, October 2000. 5. Matthews EE. et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841–3. 6. Gunen H, et al. European Respiratory Journal 2007;29(4):660–7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022–7. 8. www.FDA.gov. 9. Вигаль 2008. 10. Silverman H, et al. AAI 2005;95(6): 566–70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301–1311.

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98
www.astrazeneca.ru

Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в течение трехчасового периода наблюдения

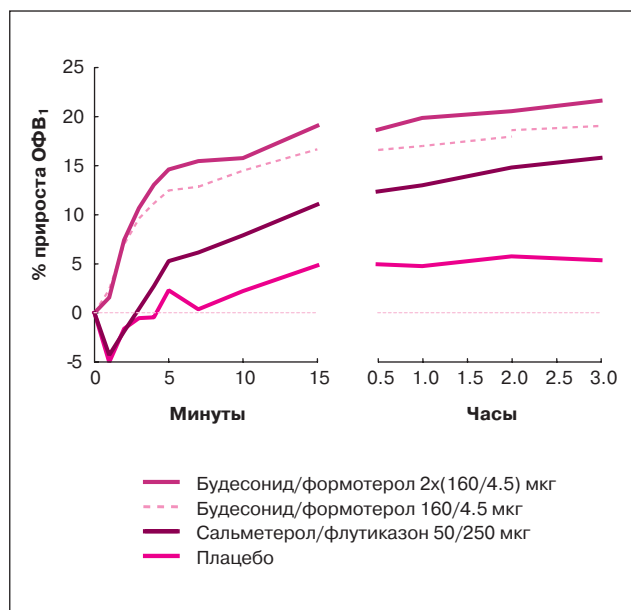


Рис. 2. Эффективная доставка лекарственных веществ

		Поступившая доза (% от отмеренной дозы)	Размер частиц (мкм)
Турбухалер	Будесонид	63	2.2
	Формотерол	55	2.4
Дискус	Флутиказон	22	4.4
	Сальметерол	22	4.4

намическим размером частиц ≤ 5 мкм) из препаратов турбухалера (будесонид/формотерол) 160/4,5 мкг/доза и дискаса (флутиказон/сальметерол) 50/250 мкг/доза сравнивались с помощью 5-ступенчатого жидкостного импинжера [12]. Дозы помещались в импинжер под давлением 4 кПа, соответствующему силе вдоха 60 л/мин для турбухалера и 73 л/мин для дискаса. Средний аэродинамический диаметр частиц, создаваемый ингаляторами, рассчитывался с использованием метода линейной регрессии. Результаты исследования показали, что турбухалер (будесонид/формотерол) продуцирует меньшие частицы, чем дискус (флутиказон/сальметерол) — 2,2–2,4 и 4,4 мкм, соответственно. Таким образом, турбухалер обеспечивает доставку > 50% от зарегистрированной дозы для будесонида и формотерола в виде поступивших частиц, в то время как дискус доставляет только 22% от зарегистрированной дозы флутиказона и сальметерола в виде поступивших частиц (рис. 2).

Общий противовоспалительный механизм действия флутиказона и будесонида не исключает наличия некоторых различий в действии этих фармакологических средств, поэтому систематический анализ сравнительной эффективности комбинаций этих препаратов представляет практическую ценность.

Для сравнения двух различных комбинаций препаратов (сальметерол/флутиказон и будесонид/формотерол) по эффективности контроля над бронхиальной астмой, безопасности применения и влиянию на функцию легких были проанализированы результаты проведенных ранее исследований [13]. В обзор включались данные только рандомизированных наблюдений в параллельных группах. Из 539 найденных работ только 5 исследований удовлетворяли критериям включения в настоящий обзор (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS; SAM40048) [14–17]. Поскольку целью было сравнение данных комбинаций препаратов в фиксированных дозировках, в обзор не включались исследования, в которых сравнивалась эффективность и безопасность различных режимов терапии. Длительность наблюдения за пациентами в каждом исследовании составляла не менее 12 недель. По результатам перевода дозировок ингаляционных кортикостероидов в эквивалентные дозы по бекламетазону дипропионату было выявлено, что в обеих группах терапии (флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол) в обозначенных исследованиях оценивались высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, но при этом дозировка кортикостероидов (в пересчете на бекламетазон дипропионат) в группе флутиказон/сальметерол была несколько выше, чем в группе будесонид/формотерол (1000 мкг/сут по сравнению с 400–800 мкг/сут по бекламетазону). В четырех исследованиях пациентам разрешалось использовать симптоматическую терапию — тербуталин в исследовании COMPASS, сальбутамол в исследовании Busse 2008 и EXCEL, тербуталин или сальбутамол (на усмотрение пациента) в исследовании Aalbers 2004. В исследовании SAM40048 об использовании симптоматической терапии не сообщалось.

В исследованиях приняли участие 5537 взрослых и подростков с неконтролируемой астмой среднетяжелого и тяжелого течения, получавших терапию, соответствующую выбранным критериям включения. Данные по взрослым пациентам и подросткам были объединены в отдельные подгруппы. К исследованиям с участием подростков относились исследования, куда включались участники в возрасте от 12 до 18 лет.

Результаты проведенного статистического анализа не выявили значимого различия в исследуемых группах терапии по риску развития обострений, при которых необходим пероральный прием стероидов (четыре исследования (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 0,89; 95% доверительный интервал: от 0,74 до 1,07, N = 4515). Количество обострений астмы, при которых требовалась госпитализация, в группах флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол значимо не различалось (четыре исследования (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 1,29; 95% доверительный интервал: от 0,68 до 2,47, N = 4053). Однако частота госпитализаций может указывать как на тяжелое неконтролируемое течение астмы, так и прогнозировать вероятность повторных госпитализаций и смертности в будущем [18]; при сравнении флутиказона и будесонида в различных дозировках (отношение доз как 1:1 и 1:2) флутиказон превосходил будесонид по показателю функции легких, но не по частоте обострений [19]. Риск развития связанных с астмой серьезных нежелательных явлений в группах терапии достоверно не отличался (три исследования (Aalbers 2004; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 1,47; 95% доверительный интервал: от 0,75 до 2,86, N = 4876). Анализ вторичных

исходов показал, что количество поступлений в отделения интенсивной терапии/госпитализаций в группах лечения статистически значимо не различалось (четыре исследования, отношение шансов 1,3; 95% доверительный интервал: от 0,94 до 1,8; N = 4861). Достоверных отличий по среднему изменению пиковой скорости выдоха утром (пять исследований, 2,24 л/мин, 95% доверительный интервал: от -0,24 до 4,73, N = 5101) и вечером (четыре исследования, 0,25 л/мин, 95% доверительный интервал: от -0,80 до 1,30, N = 4299) в группах терапии выявлено не было. Изменение ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах статистически значимо не отличалось (три исследования, 0 литров; 95% доверительный интервал: от -0,02 до 0,02, N = 4845). Анализ изменений балльной оценки выраженности симптомов болезни в исследуемых группах статистически достоверных различий не выявил (три исследования, -0,02; 95% доверительный интервал: от -0,6 до 0,03, N = 3464). Изменение частоты применения препаратов скорой помощи в двух группах терапии также статистически значимо не различалось (три исследования — 0,06 ингаляцией в сутки; 95% доверительный интервал: от -0,13 до 0,02, N = 3469).

При оценке переносимости терапии было выявлено, что частота головной боли, инфекций верхних дыхательных

путей, дисфонии и раздражения глотки при двух изучаемых режимах терапии достоверно не отличались.

Результаты проведенного анализа показали, что при применении двух различных комбинаций препаратов (сальметерол/флутиказон и будесонид/формотерол) параметры функции легких, балльные оценки выраженности симптомов болезни и показатель использования средств скорой помощи в группах лечения статистически значимо не различались. Сведения по нежелательным явлениям указывают на приблизительно одинаковую хорошую переносимость препаратов. Полученные данные об эффективности препаратов будесонид/формотерол и флутиказон/сальметерол для контроля над бронхиальной астмой позволяют сделать заключение о том, что одинаковое отсутствие симптомов болезни и поддержание ремиссии достигается при применении будесонида/формотерола в более низкой дозировке, что обеспечивает меньшую стероидную нагрузку на организм.

Таким образом, результаты проведенного анализа, а также данные ранних наблюдений и сведений о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, позволяют рекомендовать комбинированный препарат будесонид/формотерол с эффективной формой доставки — турбухалер, к применению у детей с 6 лет для контроля над бронхиальной астмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2009.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // *N Engl J Med*. 1997. V. 337. P. 1405–1411.
- O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. V. 164. P. 1392–1397.
- Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children // *Pediatr Pulmonol*. 2003. V. 36. P. 391–398.
- Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. V. 170. P. 836–844.
- Kallen A., Thorsson L. Drug Disposition Analysis: A Comparison Between Budesonide and Fluticasone // *Journ. of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2003. V. 30, № 4. P. 239–256 (18).
- Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular-basis of agonism, and mechanism of long-duration of a highly potent and selective beta (2)-adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sci*. 1993. V. 52. P. 2145–2160.
- Balanag V.M., Yunus F., Yang P.C. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma // *Pulm Pharmacol Ther*. 2006. V. 19. P. 139–147.
- Woolcock A.J., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. V. 153. P. 1481–1488.
- Palmqvist M. et al. Onset of bronchodilation of budesonide-formoterol vs salmeterol/fluticasone in single inhalers // *Pulmonol Pharmacol Ther*. 2001. V. 14. P. 29–34.
- Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler // *Arch Dis Child*. 1990. V. 65. P. 308–310.

- Lindblad T., Granlund K.M., Rollwage U. et al. Characteristics of a dry powder inhaler containing both budesonide and formoterol // *Eur Respir J*. 2000. V. 18 (Suppl 31). 455s.
- Lasserson T.J., Cates C.J., Ferrara G., Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004106. DOI: 10.1002/14651858.CD004106.pub3.
- Aalbers R., Backer V., Kava T.T. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma // *Current Medical Research & Opinion*. 2004. V. 20 (2). P. 225–240.
- Busse W.W., Shah S.R., Somerville L. et al. Comparison of asthma exacerbations and lung function with adjustable-dose Budesonide/Formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI), fixed-dose BUD/FM pMDI, and fixed-dose Fluticasone/Salmeterol dry powder inhaler (FP/SMDPI). <http://www.abstracts2view.com/ats07> (accessed 13 th March 2008). 2007. A191.
- Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations // *International Journal of Clinical Practice*. 2007. V. 61 (5). 725–736. (COMPASS).
- Dahl R., Chuchalin A., Gor D. et al. EXCEL: A randomized trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma // *Respiratory Medicine*. 2006. 100 (7). P. 1152–1162. (EXCEL).
- Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001. V. 107 (6). P. 937–944.
- Adams N., Bestall J.M., Lasserson T.J. et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [Art. No.: CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub4].