Легочная функция и контроль бронхиальной астмы при лечении беклометазоном и формотеролом в едином ингаляторе

В публикации Huchon G. et al. представлены результаты многоцентрового международного исследования, в котором у взрослых больных **бронхиальной астмой** (БА) изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации **беклометазона дипропионата** (БДП) и **формотерола** в сравнении с теми же препаратами, назначаемыми в отдельных ингаляторах, и монотерапией БДП.

Дизайн исследования

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы участвовали мужчины и женщины в возрасте 18–70 лет с диагнозом среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА (в соответствии с GINA 2005). Критериями включения служили также объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 40–80% от должных величин и положительный бронходилатационный тест с сальбутамолом (прирост $ОФВ_1$ >12% и >200 мл от исходного). Исходно пациенты в течение как минимум 2 мес получали БДП в дозе 750–1000 мкг/сут с помощью дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом хлорфторуглеродом (ХФУ) – в виде монотерапии или в сочетании с β_2-агонистом длительного действия (формотерол 24 мкг/сут или салметерол 100 мкг/сут), а также ежедневно использовали по потребности β_2-агонисты короткого действия. До включения в исследование симптомы БА наблюдались с частотой не менее 3 раз в неделю. Из исследования исключали больных со стажем курения 10 пачек-лет и более. Отбор пациентов в исследование проводили в 104 центрах Бельгии, Венгрии, Польши, России, Румынии и Франции.

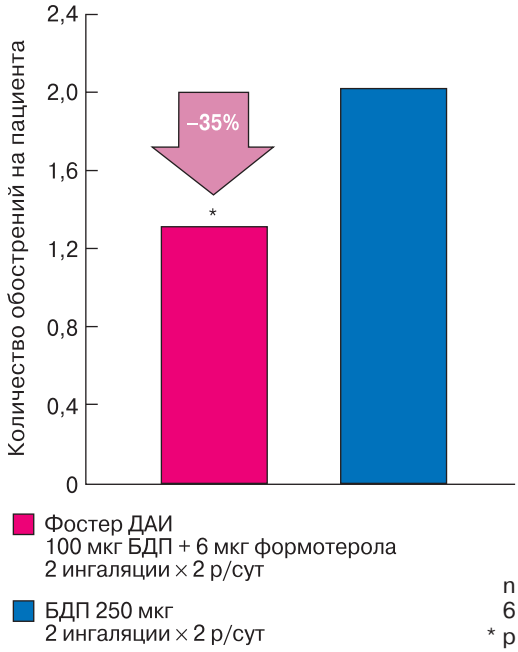
Лечение

В течение 2-недельного вводного периода пациенты продолжали получать свою обычную противоастматическую терапию. Затем участников рандомизировали в группы с одним из трех видов лечения:

- фиксированная комбинация – ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом, содержащий 100 мкг БДП и 6 мкг формотерола в одной ингаляционной дозе (Фостер);
- свободная комбинация – ХФУ-ДАИ, содержащий 250 мкг БДП в одной ингаляционной дозе (Беклофорте), плюс порошковый ингалятор (ПИ), содержащий 12 мкг формотерола в одной капсуле (Форадил Аэролайзер);
- монотерапия БДП – ХФУ-ДАИ, содержащий 250 мкг БДП в одной ингаляционной дозе (Беклофорте).

Каждый пациент получал 3 ингалятора (с активным лекарством или плацебо) для соблюдения “слепого” дизайна при использовании ингаляторов разного внешнего вида. Пациенты ингалировали активные препараты и плацебо дважды в день следующим образом:

- группа фиксированной комбинации – 2 дозы БДП/формотерола (400/24 мкг/сут) плюс 1 капсула плацебо через ПИ Аэролайзер и 2 дозы плацебо через ХФУ-ДАИ, внешне идентичный Беклофорте.
- группа свободной комбинации – 2 дозы БДП через ХФУ-ДАИ (1000 мкг/сут) плюс 1 капсула формотерола через ПИ Аэролайзер (24 мкг/сут) плюс 2 дозы плацебо через ДАИ, идентичный Фостеру.
- группа монотерапии БДП – 2 дозы БДП через ХФУ-ДАИ (1000 мкг/сут) плюс 1 капсула плацебо через ПИ Аэро-



Число обострений на одного пациента за 24 нед исследования при лечении Фостером и БДП (в виде ХФУ-ДАИ).

Подготовила к.м.н. С.Ю. Чикина по материалам:
Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler // Respir. Med. 2009. V. 103. № 1. P. 41–49.

ФОСТЕР
Беклометазон+Формотерол

Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы

- Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях[1, 2]
- Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы[1]
- Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией салметерол/флутиказон[3]

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

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Кьези фармасьютикалс» 125190, Москва, ул. Усиевича, 20, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru

реклама

лайзер и 2 дозы плацебо через ДАИ, идентичный Фостеру.

Показатели эффективности

Основным показателем эффективности была утренняя **пиковая скорость выдоха** (ПСВ), измеряемая пациентами перед утренними ингаляциями в последние 14 дней лечения с помощью электронного пикфлоуметра.

Вторичными показателями эффективности были вечерняя ПСВ, суточная вариабельность ПСВ, утренний и вечерний ОФВ$_1$, потребность в сальбутамоле, а также дневные и ночные симптомы БА (кашель, хрипы, сдавление в груди, одышка, приступы удушья), оцениваемые по 4-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные, 3 – тяжелые).

Также отмечали процент дней и ночей без клинических проявлений БА и дней с контролируемой БА. Контролируемой БА считали отсутствие клинических проявлений заболевания (или наличие минимальных симптомов), незапланированных посещений медицинских учреждений по поводу БА, ограничений физической активности при потребности в β_2-агонистах короткого действия не более 3 доз в сутки, суточной вариабельности ПСВ <20% и отсутствии побочных эффектов от лекарств (GINA 2004). Помимо этого при вторичном анализе оценивали степень контроля БА по отсутствию ночных пробуждений из-за БА, дневных симптомов заболевания и потребности в β_2-агонистах короткого действия.

Под легким и умеренным обострением БА понимали наличие на протяжении как минимум 2 дней подряд вариабельности вечерней ПСВ >20% и <30%, потребности в β_2-агонистах короткого действия от 4 до 8 доз в сутки либо ночных пробуждений из-за БА. Тяжелым считали обострение БА в следующих ситуациях:

- необходимость назначения пероральных глюкокортикостероидов (ГКС);
- незапланированные посещения медицинских учреждений, обращение за неотложной помощью, госпитализация по поводу БА;

Частота обострений БА в терапевтических группах

Обострения*	Фиксированная комбинация БДП/формотерол	Свободная комбинация БДП + формотерол	Монотерапия БДП	p**
Все обострения	1,3	1,6	2,0	0,001
Легкие и среднетяжелые	0,9	0,9	1,2	0,022
Тяжелые	0,5	0,7	0,8	0,03

* Среднее число обострений на 1 пациента.
** Достоверность различий между группами фиксированной комбинации БДП/формотерол и монотерапии БДП.

- вариабельность вечерней ПСВ >30% или использование β_2-агонистов короткого действия более 8 доз в сутки в течение как минимум 2 дней подряд;
- пробуждения из-за БА в течение 3 ночей подряд.

Результаты

Программу исследования полностью закончили 596 человек. Первый пациент введен в исследование 7 февраля 2004 г., последний пациент закончил исследование 28 января 2005 г. Исходные характеристики больных были сходными во всех группах.

Легочная функция

В группе фиксированной комбинации БДП/формотерол и в группе свободной комбинации БДП плюс формотерол утренняя ПСВ значительно повысилась по сравнению с исходной, а в группе монотерапии БДП – не изменилась. Другие показатели легочной функции менялись аналогичным образом.

Показатели контроля БА

Доли дней и ночей без проявлений БА, а также доля дней с контролируемой БА в течение 24 нед лечебного периода не изменились в группе монотерапии БДП, но увеличились по сравнению с исходным уровнем в группах фиксированной и свободной комбинаций. В конце лечебного периода эти показатели были существенно выше в группе фиксированной комбинации, чем в группах свободной комбинации и монотерапии БДП. Вторичный анализ подтвердил, что в группе фиксированной комбинации доля дней с контролируемой БА была значительно выше, чем в группах свободной комбинации и монотерапии БДП.

В обеих группах комбинированной терапии использование сальбутамола существенно уменьшилось к концу лечения по сравнению с исходным уровнем: на 0,29 и 0,36 дозы в сутки при лечении фиксированной и свободной комбинацией. В группе монотерапии БДП этот параметр не изменился.

Число обострений на одного пациента было значительно меньше в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой монотерапии БДП и недостоверно отличалось от такового в группе свободной комбинации (таблица). Тяжелых обострений также было меньше в группе фиксированной комбинации БДП/формотерол.

Переносимость и безопасность

Во всех группах наблюдалась сходная частота нежелательных эффектов. Большинство нежелательных эффектов были легкими, и только у отдельных пациентов они послужили причиной досрочного прекращения лечения.

Проведенный анализ утренней концентрации кортизола в сыворотке крови и соотношения ночного уровня кортизола и креатинина в моче не выявил существенного подавления функции надпочечников спустя 24 нед лечения у больных, получавших свободную комбинацию и монотерапию БДП. В группе фиксированной комбинации уровень кортизола достоверно повысился по сравнению с исходным, оставаясь в пределах нормальных значений. Тест со стимуляцией адренокортикотропным гормоном подтвердил менее выраженное подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при использовании фиксированной комбинации БДП/формотерол.

За время лечения отсутствовала существенная динамика параметров ЭКГ, клинического и биохимического анализов крови, а также артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало, что фиксированная комбинация БДП/формотерол в виде экстрамелкодисперсного ДАИ на основе гидрофторалкана имеет по крайней мере такую же эффективность и переносимость у больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА, как БДП и формотерол, назначаемые в раздельных ингаляторах (фреонсодержащий ДАИ и ПИ). Фиксированная комбинация БДП/формотерол (Фостер) является первым сочетанием ингаляционного глюкокортикостероида и β_2-агониста длительного действия в одном ингаляторе, которое улучшает контроль БА по сравнению с соответствующими дозами тех же препаратов, назначаемых в отдельных ингаляторах.