

МЕЛКИЕ ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ – ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА) определяется как хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление ассоциировано с гиперреактивностью воздухоносных путей, что ведет к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, стеснения в груди, кашля (особенно по ночам и ранним утром). Эти эпизоды обычно ассоциированы с распространенной, но вариабельной обструкцией воздухоносных путей, которая часто обратима спонтанно или под влиянием терапии [1].

Ключевые слова: бронхиальная астма, мелкие воздухоносные пути, ультрамелкодисперсный аэрозоль

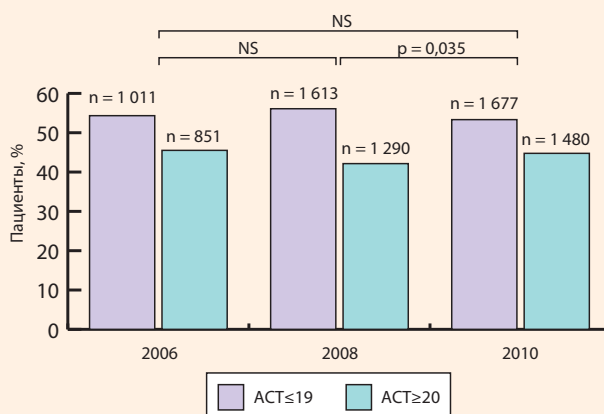
В настоящее время в мире более 230 млн человек страдают данной патологией [2]. Показатель DALY (год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью), связанный с заболеванием астмой, достигает 15 млн/г, что сравнимо с аналогичным показателем при сахарном диабете [3]. Прямые и косвенные затраты на лечение пациентов также постоянно увеличиваются. Таким образом, бронхиальная астма является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической проблемой, что обуславливает проведение большого количества исследований, которые могут позволить повысить эффективность и снизить стоимость лечения бронхиальной астмы.

Согласно современным представлениям, основной целью лечения пациентов с бронхиальной астмой является достижение клинического контроля над заболеванием, который определяется отсутствием дневных и ночных симптомов, отсутствием ограничения активности, потребности в препаратах-«спасателях», а также нормальными показателями спирометрии [1]. Каков же уровень контроля над БА и динамика данного показателя в современных европейских странах? В рамках исследования, проведенного во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, выполнено сравнение уровня контроля над данной патологией на основании теста по контролю над астмой (ACT™, QualityMetric, Inc., Lincoln, RI, USA) в 2006, 2008 и 2010 гг. В рамках проведения данного теста пациенты самостоятельно заполняют опросник, состоящий из 5 пунктов по 5-балльной шкале (максимально – 25 баллов, полный контроль, 20–24 балла – хороший контроль, менее 19 баллов – неконтролируемая астма). Как видно из представленных на рисунке 1 результатов данного исследования, несмотря на активные усилия врачей, в целом контроль над БА в пяти ведущих европейских странах значительно не изменился (следует при этом отметить, что были выявлены положительные изменения в отдельных государствах, например в Германии, где уровень неконтролируемой БА достоверно снизился с 72,3% в 2006 г. до 62,5%

в 2010) [6]. Однако не может не тревожить тот факт, что в среднем более половины пациентов имеют неконтролируемое течение заболевания.

Таким образом, несмотря на предпринимаемые усилия, уровень контроля БА не может удовлетворить специалистов. Какие же средства есть в настоящее время в арсенале врачей для лечения астмы? Все препараты для терапии БА можно разделить на две большие группы: контролирующие (противовоспалительные) и симптоматические (бронходилататоры-«спасатели»). К группе контролирующих средств, которые принимаются на постоянной основе для поддержания клинического контроля, относят ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ингаляционные длительно-действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), теофиллин с замедленным высвобождением, кромоны и анти-IgE. К препаратам-«спасателям», которые используются по потребности для купирования бронхоспазма, относят ингаляционные β_2 -агонисты с быст-

Рисунок 1. Доля пациентов с контролируемой и неконтролируемой астмой во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании по данным теста по контролю над астмой (ACT™) [6]



рым началом действия, ингаляционные антихолинэргики, короткодействующие теофиллины и короткодействующие пероральные β_2 -агонисты [1].

Как известно, в имеющемся арсенале противоастматических препаратов среди контролирующих препаратов наибольшим потенциалом обладают ИГКС [1]. Данные препараты занимают доминирующие позиции в современных схемах лечения БА. Объясняется это тем, что ключевым элементом наших представлений о бронхиальной астме является воспалительная природа данного заболевания. Характер воспаления преимущественно эозинофильный, что и определяет высокую эффективность ГКС, которые эффективно снижают активность Th2-воспалительного процесса. Именно различия в фенотипах воспаления объясняют значительно меньшее значение ИГКС при другом хроническом воспалительном заболевании легких – ХОБЛ, при которой доминирующей характеристикой является активация нейтрофилов и Th1-лимфоцитов. Как известно, ГКС не только не снижают, а, напротив, повышают активность нейтрофилов, что требует от практического врача проведения дифференциального диагноза между БА и ХОБЛ, требующих принципиально различных подходов к терапии [9]. Необходимо отметить, что внутри БА также существуют формы заболевания (фенотипы), характеризующиеся преимущественным неэозинофильным воспалением, при котором эффективность ГКС снижается [13]. Именно поэтому одной из наиболее острых задач современной пульмонологии является фенотипирование БА [14], понятие о котором уже введено в современные руководства по диагностике и лечению данного заболевания [1].

Внедрение в клиническую практику ингаляционных форм ГКС стало настоящим прорывом в разработке методов лечения БА. Применение ингаляционных форм позволяет [10–12]:

- 1) осуществлять адресную доставку препарата к органу-мишени;
- 2) использовать более низкие дозы препаратов;
- 3) более точно оценивать местную концентрацию препарата;
- 4) достигать быстрого клинического эффекта;
- 5) резко снизить общесистемную дозу препарата, что позволяет уменьшить количество побочных эффектов.

В ингаляционной форме существуют как монопрепараты (β_2 -агонисты, холинолитики, ИГКС), так и комбинированные препараты (β_2 -агонисты и холинолитики, а также ДДБА+ИГКС). Если не удастся контролировать БА, используя малые или средние дозировки ИГКС, то целесообразным является применение фиксированных комбинаций ДДБА+ИГКС (флутиказон+сальметерол, будесонид+формотерол, мометазон+формотерол, беклометазон+формотерол) [1]. Добавление ДДБА к ИГКС снижает симптоматику, улучшает функцию легких, уменьшает количество ночных эпизодов, потребление короткодействующих β_2 -агонистов, снижает количество обострений БА, способствует достижению контроля над заболеванием у большего количества пациентов с меньшими дозировками ГКС, чем при использовании ИГКС в качестве монотерапии [1, 16–18]. Данные положительные эффекты комбинации ДДБА+ИГКС

наблюдаются не только из-за сочетания препаратов с различными механизмами действия, но и в т. ч. из-за взаимодействия ДДБА и BURC на молекулярном уровне. Было продемонстрировано, что ИГКС увеличивают экспрессию β_2 -рецепторов, а β -агонисты, в свою очередь, могут потенцировать действие ИГКС [23, 24].

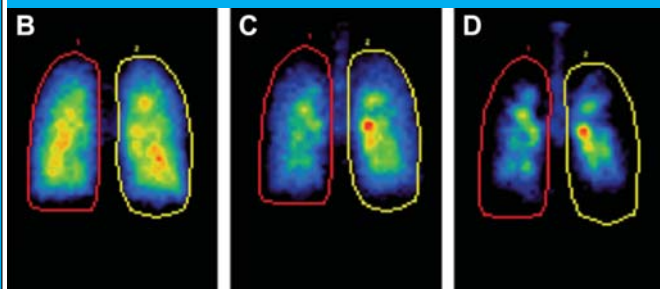
Но, несмотря на оптимизацию подходов к терапии БА, как уже указывалось выше, неконтролируемое течение заболевания имеют более половины пациентов в реальной практике. Какие факторы могут отрицательно влиять на эффективность лечения данной патологии?

При анализе основных предикторов потери контроля над БА ранее было показано, что это – нарушение непрерывности оказания медицинской помощи пациентам, плохое понимание больными природы своего заболевания, опасения относительно приема ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), чрезмерная уверенность в препаратах-«спасателях» (бронходилататорах) и прием не предписанных препаратов [7]. Данные субъективные факторы можно устранить, для чего необходимо повышать кооперацию усилий врача и больного, принимая меры к увеличению приверженности пациента лечению, что позволит улучшить результаты лечения больных с БА.

■ Согласно современным представлениям, основной целью лечения пациентов с бронхиальной астмой является достижение клинического контроля над заболеванием, который определяется отсутствием дневных и ночных симптомов, отсутствием ограничения активности, потребности в препаратах-«спасателях», а также нормальными показателями спирометрии

Однако существуют и объективные факторы, требующие внимания. Помимо фенотипических характеристик воспаления (наличие неэозинофильных вариантов), большое значение имеет и локализация воспалительного процесса при БА. До недавнего времени не уделялось должного внимания мелким воздухоносным путям (менее 2 мм в диаметре) при БА, т. к. этот участок легких описывался как «немая зона», учитывая, что вклад в общее сопротивление воздухоносных путей составлял не более 10%. Считалось, что преимущественное поражение мелких бронхов является прерогативой ХОБЛ. При этом объем бронхиального дерева 0–8 порядков составляет всего 50 мл, а поверхность – 290 см², в то время как объем мелких воздухоносных путей 9–23 порядков составляет 4 500 мл, а поверхность – 140 м² [22]. Не учитывать патофизиологические процессы в такой значительной части легких было неверным, т. к. были получены многочисленные функциональные и морфологические доказательства вовлеченности мелких воздухоносных путей при БА, а также убедительно доказано клиническое значение данных изменений [19–21]. Так, в одной из работ было продемонстрировано, что у пациентов, которым проводилось лечение беклометазоном

Рисунок 2. Региональная депозиция в легких монодисперсного аэрозоля альбутерола, меченного технецием-99 [15]



Зоны, отмеченные красным цветом, отражают наибольшую концентрацию препарата, черным – наименьшую. На изображении В размер частиц аэрозоля составлял 1,5 мкм; на снимке С – 3 мкм; на снимке D – 6 мкм.

с хлорофлуорокарбоном (ХФК) в виде пропеллента, а также флутиказона пропионат, по материалам эндобронхиальных биопсий, значительно снижалось количество эозинофилов в крупных бронхах, в то время как в мелких воздухоносных путях положительных изменений выявлено не было. Данный феномен авторы объяснили тем, что размер частиц ИГКС, применяемых в их исследовании, значительно превышал 2 мкм, не позволяя проникать в мелкие бронхи [25]. Интересно отметить, что в работах, в которых применяли ИГКС с размером частиц 1,2 мкм, эозинофильное воспаление эффективно подавлялось и в мелких бронхах [26].

Насколько важным является диаметр частиц аэрозоля для улучшения депозиции в легких, убедительно демонстрирует исследование, в котором проводился анализ различий распределения монодисперсного аэрозоля альбутерола в зависимости от диаметра частиц (рис. 2). Орофарингеальная депозиция была наибольшей в случае использования частиц 3 и 6 мкм, легочная депозиция – при использовании частиц 1,5 мкм [15].

Именно различием в легочной депозиции вследствие разного размера частиц, а также снижением скорости движения аэрозоля объясняется тот факт, что при переходе с ХФК на гидрофлуороалкан (ГФА) в виде пропеллента с раствором беклометазона дипропионата клиническая эффективность 250 мкг ХФК-беклометазона равна 100 мкг ГФА-беклометазона дипропионата, т. е. эффективность ИГКС возросла в 2,5 раза в пересчете на 1 мкг препарата. При этом сократилась общерезорбтивная доза ГКС, а следовательно, и вероятность развития побочных эффектов [27, 28].

Важным вопросом, требующим ответа, является сравнение фармакокинетики и фармакодинамики ультрамелкодисперсных форм ИГКС и ДДБА в виде единого ингалятора и отдельных препаратов. В рамках открытого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования на 20 здоровых добровольцах проведено сравнение эффекта 4 ингаляций фиксированной комбинации беклометазона дипропионата с формотеролом (БДП/Ф) 100/6 мкг и 4 ингаляций БДП 100 мкг и 2 ингаляций формотерола по 12 мкг, назначаемых по отдельности. В качестве пропеллента в ингаляторах использовался гидрофлуороалкан (ГФА).

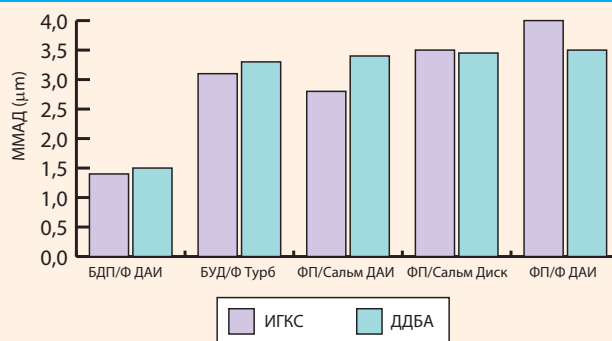
Системный эффект фиксированной комбинации и препаратов, принимаемых по отдельности, оказался сравним, не было значительных отличий концентраций препаратов в крови, уровней кортизола в сыворотке крови или в моче. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что объединение БДП и формотерола в один ингалятор значимо не изменяет фармакокинетические и фармакодинамические параметры препаратов [8]. Как известно, при БА ДДБА не должны назначаться без сопутствующих ИГКС, т. к. монотерапия ДДБА может приводить к увеличению тяжелых и жизнеугрожающих осложнений при БА [1], что не наблюдается при использовании данных препаратов с ИГКС. Использование же единого ингалятора позволяет избежать опасности применения пациентом ДДБА в качестве единственного препарата, повышает комплаенс, а использование в препарате ультрамелкодисперсного аэрозоля позволяет обеспечивать воздействие на все отделы бронхиального дерева, включая мелкие бронхи.

Учитывая важность характеристик аэрозоля для клинического эффекта препаратов ИГКС+ДДБА, на рисунке 3 представлены масс-медианные диаметры ряда подобных комбинаций. Как видно из представленного сравнения, наименьший размер частиц имеет ультрамелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола. Подобные характеристики позволяют оказывать воздействие на все бронхиальное дерево, включая мелкие воздухоносные пути, что имеет большое клиническое значение.

В целом по группе пациентов с БА, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании комбинация ГФА беклометазона дипропионата и формотерола (100/6 мкг 2 р/день) отличалась более быстрым наступлением действия и большей динамикой форсированной жизненной емкости легких от исходных величин, чем комбинация флутиказона-сальметерола (125/25 мкг 2 р/день) [30]. В другом исследовании беклометазон дипропионат в комбинации с формотеролом (200/12 мкг 2 р/день) не уступил по эффективности будесониду-формотеролу в дозировке 400/12 мкг 2 р/сут [31].

При формировании клинических рекомендаций в настоящее время в основном ориентируются на результаты про-

Рисунок 3. Масс-медианный аэродинамический диаметр комбинаций ИГКС и ДДБА (по [5] с изменениями)



БДП/Ф – беклометазон дипропионат-формотерол; БУД/Ф – будесонид-формотерол; ФП/Сальм – флутиказон пропионат-сальметерол; ФП/Ф – флутиказон пропионат-формотерол; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

спективных рандомизированных клинических исследований. При этом известно, что критерии включения/исключения каждого исследования (а это и сопутствующая патология, конкомитантная лекарственная терапия и многие другие факторы), значительно сужают круг пациентов, которые

■ Насколько важным является диаметр частиц аэрозоля для улучшения депозиции в легких, убедительно демонстрирует исследование, в котором проводился анализ различий распределения монодисперсного аэрозоля альбутерола в зависимости от диаметра частиц

могут быть в него включены. Это приводит к тому, что подчас сложно экстраполировать полученные результаты рандомизированных клинических исследований на всех пациентов с БА в реальной практике. Именно поэтому большое значение приобретают работы, в которых анализируются результаты лечения пациентов с астмой в условиях реальной практической деятельности. В этой связи важными представляются итоги сравнительного когортного ретроспективного исследования результатов лечения астмы и экономических затрат в реальной практике в течение 1 года, полученные в ходе изучения базы данных 10 312 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 80 лет, которые получали в виде стартовой терапии ультрамелкодисперсный ГФА-беклометазон или флутиказон. При срав-

нении этих двух групп пациентов (которые изначально не отличались по демографическим характеристикам и тяжести БА) было выявлено, что при назначении ультрамелкодисперсного ГФА-беклометазона пациенты имели значимо большие шансы (OR, 1,19; 95% CI: 1,08–1,31) достижения контроля БА в целом (определяемого по базе данных по отсутствию госпитализаций, курсов системных ГКС, антибиотиков по поводу инфекций нижних дыхательных путей и использованию короткодействующих β_2 -агонистов менее 2 вдохов в сутки). Также пациенты группы ГФА-беклометазона реже госпитализировались по поводу респираторных заболеваний (OR, 0,82; 95% CI, 0,73–0,93), чем пациенты, которым в качестве стартовой терапии был назначен флутиказон. Важно отметить тот факт, что данные результаты были достигнуты при использовании на 27% меньших ежедневных доз беклометазона, чем флутиказона. При этом расходы, связанные с респираторной патологией, были также достоверно ниже при применении беклометазона. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что результаты лечения БА как минимум не хуже или лучше при назначении ультрамелкодисперсных форм ГФА-беклометазона при значительно меньших дозах и затратах на лечение, чем назначении флутиказона в качестве стартовой терапии [4].

Таким образом, нельзя не согласиться с профессором P.J. Barnes, который был избран президентом Европейского респираторного общества, отметившим, что «...в будущем устройства доставки препаратов, возможно, будут даже более значимыми, чем разработка новых препаратов...».



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2013). www.ginasthma.com
2. World Health Organization Asthma fact sheet. Date last accessed: September 2011. Date last updated: May 2011. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html
3. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // *Allergy*. 2004. №59. P. 469–478.
4. Colice G., Martin R.J., Israel E. et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Jul. №132(1). P. 45–54.
5. Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations // *J. Asthma Allergy*. 2013. №6. P. 11–21.
6. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years // *Eur. Respir. Rev.* 2012. №21. 123. P. 66–74.
7. Soriano J.B., Rabe K.F., Vermeire P.A. Predictors of poor asthma control in European adults // *J. Asthma*. 2003. №40. P. 803–813.
8. Piccinno A., Poli G., Monno R. et al. (2012) Extrafine Beclomethasone Dipropionate and Formoterol in Single and Separate Inhalers // *Clinic Pharmacol. Biopharm.* 1:102. doi:10.4172/2167-065X.1000102
9. Barnes P.J. Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD // *Breathe*. 2011. №7. P. 229–238.
10. Laube B., Janssens H., De Jongh F. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *European Respiratory Journal*. 2011. Vol. 37. №6. P. 1308–1331.
11. Dolovich M., Ahrens R., Hesselat D. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology // *Chest*. 2005. Vol. 127. №1. P. 335–371.
12. Sanchis J., Corrigan C., Levy M., Viejo J. Inhaler devices—from theory to practice // *Respiratory Medicine*. 2013. Vol. 107. №4. P. 495–502.
13. Halder P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Aug. 1. №178(3). P. 218–224.
14. Ambrosino N., Paggiaro P. The management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: current status and future perspectives // *Expert Rev. Respir. Med.* 2012. Feb. №6(1). P. 117–127.
15. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. №172(12). P. 1497–1504.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.