Место фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2-агонистов длительного действия в терапии ХОБЛ

З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2005 г. от ХОБЛ погибло более 3 млн. человек (около 5% всех смертей), а в течение следующих 10 лет эта цифра увеличится более чем на 30% [1].

В последние годы появляется всё больше данных, подтверждающих, что ХОБЛ является многокомпонентным заболеванием, включающим в себя бронхоконстрикцию, воспаление дыхательных путей и системное воспаление, структурные изменения в легких (ремоделирование дыхательных путей, эмфизема), а также мукоцилиарную дисфункцию. Воспаление рассматривается как основной компонент заболевания, поражающий не только легкие, но и другие органы [2–7].

Подходы к терапии ХОБЛ

В рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [8] отмечается, что **основными терапевтическими задачами при ХОБЛ являются**:

- уменьшение симптоматики;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- улучшение качества жизни;
- профилактика и лечение осложнений и обострений;
- снижение смертности.

Эти задачи должны быть достигнуты с минимальными нежелательными эффектами от лечения. Поскольку симптомы ХОБЛ отражают многокомпонентную природу заболевания, современные терапевтические подходы должны оказывать влияние как на симптомы, обусловленные бронхиальной обструкцией, так и на воспаление, лежащее в основе прогрессирования заболевания.

Заурбек Рамазанович Айсанов – профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА России.
Елена Николаевна Калманова – канд. мед. наук, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Городской клинической больницы № 57 г. Москвы.

Лечение ХОБЛ включает в себя фармакологические и нефармакологические вмешательства в соответствии с индивидуальными особенностями пациента и в зависимости от тяжести заболевания, классифицируемой по постбронходилатационному **объему форсированного выдоха за 1-ю секунду** ($ОФВ_1$) [8]. Медикаментозная терапия на сегодняшний день базируется, главным образом, на бронходилататорах и ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС) [8, 9].

Бронходилататоры – β_2-агонисты, антихолинергические препараты и метилксантины – являются основой симптоматической терапии ХОБЛ в любой стадии заболевания. Благодаря вызываемым ими релаксации гладких мышц бронхов и улучшению процесса дефляции (опустошения) легких при спокойном дыхании эти препараты уменьшают ощущение одышки у больных [9]. Бронходилататоры короткого действия вызывают быстрое повышение толерантности к физической нагрузке и часто используются в качестве экстренной терапии. Бронходилататоры **длительного действия** (ДД), включающие антихолинергический препарат тиотропий и β_2-агонисты салметерол и формотерол, оказывают более выраженное положительное влияние на симптомы заболевания, легочную функцию, потребность в бронходилататорах, качество жизни и частоту обострений. Поэтому именно бронходилататоры ДД являются основой регулярной терапии ХОБЛ [8, 9].

Хотя роль **ИГКС** при ХОБЛ дискутируется, эти препараты в настоящее время рекомендуются для лечения пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ по классификации GOLD [8]. В ряде крупномасштабных исследований показано, что ИГКС – **флутиказона пропионат** (ФП), будесонид и триамцинолон – улучшают постбронходилатационный $ОФВ_1$ и бронхиальную реактивность при стабильной ХОБЛ [10–12], сокращают частоту обострений и улучшают качество жизни пациентов с тяжелой ХОБЛ [10]. Данные о том, может ли длительное применение ИГКС замедлить скорость падения легочной функции у больных ХОБЛ, остаются противоречивыми [13, 14].

Исследования **фиксированных комбинаций ИГКС и β_2-агонистов ДД** продемонстрировали значимое положи-

тельное влияние этих препаратов на легочную функцию, симптоматику и частоту обострений ХОБЛ [15–22] при сравнении с каждым из их компонентов. В систематическом обзоре 10 рандомизированных клинических исследований сравнивали эффекты фиксированных комбинаций β_2-агонист ДД + ИГКС с каждым из их компонентов и с плацебо [23]. При применении фиксированных комбинаций было показано снижение частоты обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией β_2-агонистом ДД (относительный риск 0,82), но не частоты госпитализаций. Комбинированные препараты оказались более эффективными, чем β_2-агонист ДД, в отношении влияния на качество жизни, а также на $ОФВ_1$. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ эффективность комбинированной терапии различается по отношению к различным параметрам.

В настоящее время в мире используются два комбинированных препарата, включающих ИГКС и β_2-агонист ДД: салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП – Серетид) и формотерол/будесонид (симбикорт). Симбикорт выпускается в форме порошкового ингалятора Турбухалер (содержит в 1 дозе 4,5 мкг формотерола и 80 или 160 мкг будесонида). Серетид производится в различных сочетаниях доз в виде порошкового ингалятора Мультидиск и дозированного аэрозольного ингалятора. Максимальная рекомендуемая доза Серетида при ХОБЛ с использованием Мультидиска – по 1 ингаляции С/ФП 50/500 мкг 2 раза/сут, а для аэрозольного ингалятора – по 2 ингаляции С/ФП 25/250 мкг 2 раза/сут. Данные об эффективности С/ФП у больных ХОБЛ в отношении большинства конечных точек получены в исследованиях с применением его в форме ингалятора Мультидиск в дозе 50/500 мкг 2 раза/сут.

Обоснование использования комбинированных препаратов

Комбинирование препаратов с различными механизмами действия целесообразно, так как оно приводит к большему положительному влиянию на легочную функцию без повышения риска нежелательных эффектов, которым сопровождается повышение дозы одного из препаратов. В свете многокомпонентной природы ХОБЛ вероятно, что комбинация β_2-агониста ДД и ИГКС может потенцировать эффект каждого из компонентов в отношении легочной функции и внелегочных проявлений ХОБЛ, подавляя воспаление в дыхательных путях и его системную манифестацию (рис. 1).

Исследования in vitro показали, что эти два класса препаратов могут действовать синергично при назначении их в комбинации. ИГКС стимулируют экспрессию β_2-адренорецепторов, а β_2-агонисты ДД усиливают противовоспалительные эффекты ИГКС, повышая активность глюкокортикостероидных рецепторов [24–26]. Комбинация С/ФП существенно эффективней, чем каждый из компонентов по отдельности, ингибировала индуцированную риновирусом продукцию нейтрофильных и лимфоцитарных хемокинов в культуре клеток бронхиального эпителия [27]. Мощные противовоспалительные эффекты комбинации β_2-агониста ДД и ИГКС были подтверждены недавними исследованиями у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Комбинация С/ФП обладала широким спектром противовоспалительных эффектов по сравнению с плацебо, включая существенное снижение в биоптатах бронха содержания клеток $CD8^+$, $CD4^+$, $CD45^+$ и клеток, синтезирующих фактор некроза опухоли α и интерферон-γ, а также снижение числа нейтрофилов в индуцированной мокроте [28]. Предварительные данные другого исследования, сравнившего эффекты комбинации С/ФП, монотерапии ФП и плацебо, продемонстрировали, что хотя показатели воспаления достоверно снижались по сравнению с плацебо в обеих группах активной терапии, однако противовоспалительный эффект комбинированной терапии был выше, чем у ФП [29].

Эффективность комбинаций β_2-агонист ДД + ИГКС при ХОБЛ

Для оценки эффективности фиксированных комбинаций β_2-агонист ДД + ИГКС при ХОБЛ проведен целый ряд рандомизированных исследований с изучением различных исходов. В данной публикации мы остановимся подробно на влиянии этих препаратов на легочную функцию, которая является показателем тяжести и прогрессирования ХОБЛ. Традиционно она измеряется с помощью спирометрического исследования с использованием в основном объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, хотя иногда используются и другие критерии [30].

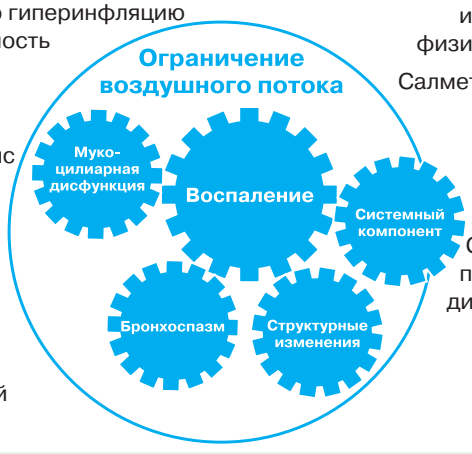

Рис. 1. Механизмы терапевтических эффектов комбинации β_2-агонист ДД + ИГКС при ХОБЛ. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

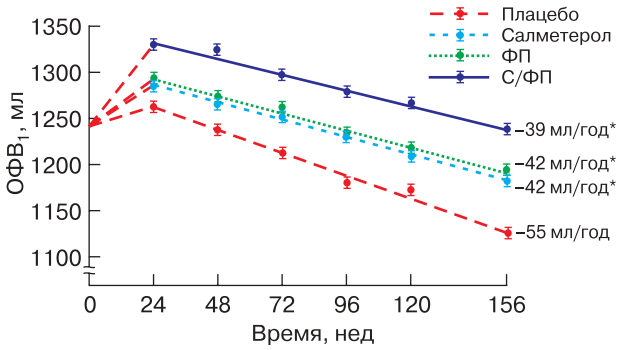

Рис. 2. Динамика постбронходилатационного $ОФВ_1$ в группах (* – $p < 0,003$ по сравнению с плацебо) [34].

В ряде исследований было показано, что комбинация С/ФП вызывала существенное **повышение $ОФВ_1$** от исходного по сравнению с салметеролом или ФП при терапии продолжительностью 24–52 нед [15–17]. В двух крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ применение комбинации С/ФП (50/500 мкг 2 раза в день) достоверно повышало пребронходилатационный $ОФВ_1$ и утреннюю пиковую скорость выдоха по сравнению с группами, где пациенты получали только салметерол или только ФП в тех же дозах [15, 16]. Отмена ФП после 3-месячной комбинированной терапии С/ФП в течение последующего года приводила к достоверному устойчивому снижению $ОФВ_1$ и отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($p < 0,002$) [31]. Эти результаты убедительно демонстрируют преимущество комбинированного препарата С/ФП перед салметеролом.

Комбинация С/ФП, содержащая 250 мкг ФП, также приводит к достоверно большему повышению $ОФВ_1$ и утренней пиковой скорости выдоха по сравнению с отдельными компонентами препарата [17]. Влияние комбинированного препарата на изменение емкости вдоха (показателя гипервоздушности легких) было изучено у 185 больных ХОБЛ, получавших С/ФП (50/250 мкг), салметерол (50 мкг) или плацебо 2 раза в день в течение 8 нед [32]. Терапия С/ФП вызывала существенное повышение пребронходилатационного $ОФВ_1$ и емкости вдоха по сравнению с салметеролом ($p < 0,05$). Более того, возрастание емкости вдоха сочеталось с достоверным увеличением времени выполнения нагрузочного теста на выносливость.

Увеличение **скорости падения $ОФВ_1$** служит ключевым маркером прогрессирования ХОБЛ и одной из основных целей фармакологического воздействия. До самого последнего времени не было данных о том, что какое-либо фармакологическое вмешательство способно приостановить или хотя бы замедлить падение легочной функции у больных ХОБЛ. Однако анализ результатов недавно опубликованного **исследования TORCH** (проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у 6112 пациентов с ХОБЛ) показал, что С/ФП (50/500 мкг) оказывает положительный эффект на легочную функцию в среднесрочной перспективе [33, 34]. Таким образом, в настоящее время С/ФП является единственным препаратом, доказавшим в крупномасштабных исследованиях способность модифицировать течение ХОБЛ.

Нормальная скорость снижения $ОФВ_1$ у здоровых взрослых людей составляет около 30 мл/год [35, 36]. Скорость падения постбронходилатационного $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ, принимавших плацебо, в исследовании TORCH составила 55 мл/год. Эта цифра близка к показателям, полученным в других крупных исследованиях по ХОБЛ [10–12, 37, 38]: Lung Health Study-1 – 52 мл, Lung Health Study-2 – 47 мл, BRONCUS – 54 мл, ISOLDE – 59 мл, и несколько меньше, чем в исследовании EUROSCOP (69 мл), в котором исходные показатели $ОФВ_1$ были выше и все рандомизированные пациенты были курильщиками. В исследовании TORCH во всех трех группах пациентов, получавших активное лечение (С/ФП, салметерол или ФП), падение $ОФВ_1$ достоверно замедлялось – на 13–16 мл/год (рис. 2) [34]. Хотя лечение не нормализовало скорость снижения легочной функции, тем не менее при лечении эта скорость существенно снижалась.

У пациентов, получавших активную терапию, на всех визитах отмечались более высокие показатели постбронходилатационного $ОФВ_1$ по сравнению с группой плацебо. Механизм, ответственный за влияние на этот параметр, до конца не ясен, так как все три вида терапии обладают потенциально значимыми небронходилатационными эффектами, среди которых поддержание просвета дыхательных путей и снижение гипервоздушности, улучшение мукоцилиарного клиренса, подавление воспаления в дыхательных путях, синергизм комбинации С/ФП [28, 39, 40]. В рамках этого исследования не ставилась цель изучения механизмов, ответственных (вместе или по отдельности) за эти физиологические изменения.

В заключение отметим, что по результатам недавно проведенных исследований наряду с влиянием на прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ фиксированные комбинации β_2-агонистов длительного действия и ИГКС оказались способны положительно влиять на диспноэ, частоту обострений ХОБЛ, качество жизни больных и общую летальность.

Список литературы

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) data fact sheet // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ en/index.html
2. Hogg J.C. // Lancet. 2004. V. 364. P. 709.
3. Hogg J.C. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2645.
4. Turato G. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 105.
5. Keatings V.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 542.
6. Agusti A.G. // Respir. Med. 2005. V. 99. P. 670.
7. Wouters E.F. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 127S.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated December 2007 // www.goldcopd.com
9. Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.

10. Burge P.S. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. P. 1297.
11. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 1948.
12. Lung Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1902.
13. Sutherland E.R. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 937.
14. Soriano J.B. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 682.
15. Calverley P. et al. // Lancet. 2003. V. 361. P. 449.
16. Mahler D.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1084.
17. Hanania N.A. et al. // Chest. 2003. V. 124. P. 834.
18. Kardos P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. 144.
19. Vogelmeier C.F. et al. // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. A110.
20. Celli B. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. P. 34s.
21. Szafranski W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 74.
22. Calverley P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 912.
23. Nannini L. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Issue 3. CD003794.pub2.
24. Sin D.D., Man S.F. // Eur. J. Pharmacol. 2006. V. 533. P. 28.
25. Adcock I.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 110. P. S261.
26. Roth M. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1293.
27. Edwards M.R. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2006. V. 34. P. 616.
28. Barnes N.C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 736.
29. Bourbeau J. et al. // Thorax. 2007. V. 63. P. 938.
30. Stockley R.A. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 122.
31. Wouters E.F. et al. // Thorax. 2005. V. 60. P. 480.
32. O'Donnell D.E. et al. // Chest. 2006. V. 130. P. 647.
33. Calverley P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775.
34. Celli B. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 332.
35. James A.L. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 109.
36. Lange P. et al. // N. Engl. J. Med. 1998. V. 339. P. 1194.
37. Anthonisen N.R. et al. // JAMA. 1994. V. 272. P. 1497.
38. Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 1552.
39. Johnson M., Rennard S. // Chest. 2001. V. 120. P. 258.
40. Calverley P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 721.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline

АТМОСФЕРА
Atmosphere
Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов "Астма и Аллергия", "Лечебное дело", "Атмосфера. Кардиология", "Легкое сердце", "Атмосфера. Нервные болезни", "Нервы", переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.
Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".