

Место комбинированного препарата Серетид с позиций современных рекомендаций по лечению бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская, М.О. Потапова

Актуальность проблемы

В последние годы отмечен значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА). Это связано с определением БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей и с широким применением ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в качестве базисных противовоспалительных препаратов. Однако, несмотря на достигнутые успехи, уровень контроля над течением заболевания нельзя считать удовлетворительным. Почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами БА. Более половины больных имеют ограничения физической активности, более трети из-за болезни пропускают учебу или работу. Более 40% больных вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострений. Причины такой ситуации многообразны, и не последнюю роль в этом играет недостаточная осведомленность врача о патогенезе БА и, соответственно, выбор неправильной тактики лечения.

В 1995 г. Всемирная Организация Здравоохранения совместно с Национальным институтом сердца, легких, крови опубликовала программный документ под названием “Бронхиальная астма. Глобальная стратегия” (GINA). Наиболее важным моментом явилось

определение БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, что обусловило пересмотр классификации и подбор патогенетически оправданной терапии с учетом выраженности воспалительного процесса. На основании этого документа в России были разработаны На-

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к гиперреактивности дыхательных путей, что, в свою очередь, вызывает повторные эпизоды хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая нередко обратима, спонтанно или под влиянием лечения.

циональная программа по борьбе с БА, Формулярная система по БА, выпущены многочисленные методические и клинические рекомендации.

В 2002 г. разработана новая версия рабочей группы GINA – “Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы” (GINA-2002). Все сведения, изложенные в новой версии доклада, базируются на медицине доказательств. Более фундаментально изложены механизмы развития и течения заболевания. Наиболее важными моментами для практикующих врачей являются: оценка степени тяжести заболевания с учетом объема проводимой базисной терапии, выделение препаратов первой линии и препара-

тов резерва с учетом данных последних клинических исследований.

Классификация БА

Классифицировать БА в настоящее время целесообразно в первую очередь по степени тяжести воспалительного процесса, так как именно это определяет тактику ведения больного. При оценке тяжести течения учитывается также объем противовоспалительной терапии (табл. 1).

Степень тяжести определяется по следующим показателям:

- 1) количество ночных симптомов в неделю;
- 2) количество дневных симптомов в день и в неделю;
- 3) частота применения β_2 -агонистов короткого действия;
- 4) выраженность нарушений физической активности и сна;
- 5) значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ее процентное соотношение с должным или наилучшим значением;
- 6) суточные колебания ПСВ;
- 7) объем проводимой терапии.

Существует 4 степени тяжести течения БА: легкая интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая. В России также выделяется тяжелая персистирующая стероидозависимая БА.

Лечение БА

Лечение больных БА является комплексным, оно включает медикаментозное и немедикаментозное лечение с соблюдением противоаллергического режима.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

Марина Олеговна Потапова – врач Центральной клинической больницы с поликлиникой МЦ УД Президента Российской Федерации, Москва.

Таблица 1. Определение степени тяжести БА с учетом объема поддерживающей терапии и ответа на лечение

Степень тяжести БА у больного		Текущий объем терапии, соответствующий ступени*		
		ступень 1: интермиттирующая	ступень 2: легкая персистирующая	ступень 3: персистирующая средней тяжести
Симптомы и показатели ФВД на фоне терапии	Ступень 1: интермиттирующая БА Симптомы реже чем 1 раз в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не более 2 раз в месяц Нормальные показатели ФВД в промежутках между приступами	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести
	Ступень 2: легкая персистирующая Симптомы чаще чем 1 раз в неделю, но реже чем 1 раз в день Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, но реже чем 1 раз в неделю Нормальные показатели ФВД между приступами	Легкая персистирующая	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая
	Ступень 3: персистирующая средней тяжести Ежедневные симптомы Обострения могут нарушать физическую активность и сон Ночные симптомы по меньшей мере 1 раз в неделю 60% < ОФВ ₁ < 80% от должного или 60% < ПСВ < 80% от лучших персональных показателей	Персистирующая средней тяжести	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая
	Ступень 4: тяжелая персистирующая Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы ОФВ ₁ ≤ 60% от должного или ПСВ ≤ 60% от лучших персональных показателей	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая

* Объем терапии, соответствующий ступени, как указано в табл. 2. ФВД – функция внешнего дыхания.

Все препараты для медикаментозного лечения БА подразделяются на два вида: препараты для использования по потребности и купирования обострений и препараты для длительного контроля заболевания.

В настоящее время, учитывая персистирующий характер воспаления при БА, основой лечения является противовоспалительная терапия.

В GINA-2002 изложены основные положения терапии БА, которые базируются на данных фундаментальных исследований, показывающих, что основными препаратами, влияющими на воспалительный процесс, являются ИГКС. Их назначение рекомендовано при персистирующей БА любой степени тяжести. Длительная терапия ИГКС значительно снижает частоту и тяжесть обострений, не приводя к увеличению частоты развития остеопороза или переломов костей. Исследования, включавшие более 3500 детей, получавших эту терапию от 1 до 13 лет, показали отсутствие влияния ИГКС на рост.

Наиболее эффективные препараты для облегчения симптомов – β_2 -агонисты с быстрым началом действия. Они являются наиболее эффективными

бронходилататорами и препаратами выбора для купирования острых симптомов БА.

При лечении БА в настоящее время применяют “ступенчатый” подход, при котором интенсивность терапии увеличивается по мере увеличения степени тяжести БА (табл. 2).

Итак, в настоящее время ИГКС являются самыми эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА. Контролируемые исследования, проведенные с учетом требований медицины доказательств, показали их эффективность в плане улучшения функции дыхания, уменьшения гиперреактивности дыхательных путей, выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений (уровень доказательности А).

ИГКС приводят к стабилизации клеточных мембран, уменьшают проницаемость сосудов, улучшают функцию β_2 -рецепторов как путем синтеза новых, так и повышая их чувствительность, стимулируют эпителиальные клетки.

ИГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быст-

ротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим) – это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Бесполезно назначать ингаляции системных ГКС (гидрокортизона, преднизолон и дексаметазона): эти препараты вне зависимости от способа применения обладают только системным действием.

Количество ИГКС, доставляемое в дыхательные пути, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также техники выполнения ингаляции. До 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей.

Существует четкая связь между дозой ИГКС и профилактикой обострений БА. Однако контролируемые клинические исследования также продемонстрировали, что длительная терапия высокими дозами ИГКС может сопровождаться некоторыми системными эффектами. При этом профиль

Таблица 2. Лечение БА у взрослых в соответствии со степенью тяжести заболевания

Степень тяжести БА	Препараты базисной терапии	Другие варианты терапии*
Степень 1: интермиттирующая	Не требуются**	
Степень 2: легкая персистирующая	Ингаляционные ГКС ≤500 мкг БДП*	Теofilлины медленного высвобождения, или кромоны, или антагонисты лейкотриенов
Степень 3: персистирующая средней тяжести	Ингаляционные ГКС (200–1000 мкг БДП*) плюс ингаляционные β ₂ -агонисты длительного действия	Ингаляционные ГКС (500–1000 мкг БДП*) плюс теofilлины медленного высвобождения, или ингаляционные ГКС (500–1000 мкг БДП*) плюс пероральные β ₂ -агонисты длительного действия, или ингаляционные ГКС в более высокой дозе (>1000 мкг БДП*), или ингаляционные ГКС (500–1000 мкг БДП*) плюс антагонисты лейкотриенов
Степень 4: тяжелая персистирующая	Ингаляционные ГКС (>1000 мкг БДП*) плюс ингаляционные β ₂ -агонисты длительного действия плюс, при необходимости, один или несколько из нижеперечисленных препаратов: теofilлины медленного высвобождения; антагонисты лейкотриенов; пероральные β ₂ -агонисты длительного действия; пероральные ГКС	

Примечания:

На любой ступени: в дополнение к базисной терапии – ингаляционные β₂-агонисты с быстрым началом действия по потребности для облегчения симптомов, но не более 3–4 раз в день. Для купирования симптомов могут использоваться (в порядке увеличения стоимости): ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β₂-агонисты короткого действия или теofilлины короткого действия.

На любой ступени: если контроль над БА достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 мес, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования БА.

* Список других вариантов терапии составлен в порядке возрастания стоимости. Соотношения цен на медикаменты могут варьировать в разных странах.

** Пациенты с интермиттирующей БА, но с тяжелыми обострениями могут получать терапию как при персистирующей БА средней степени тяжести (уровень доказательности D).

БДП* – беклометазона дипропионат или другой ИГКС в эквивалентной дозе.

безопасности высоких доз ИГКС более благоприятный, чем у пероральных ГКС.

Для повышения эффективности лечения и уменьшения дозы ИГКС используют β₂-агонисты длительного действия. Ряд фундаментальных исследований показал, что включение ингаляционных β₂-агонистов длительного действия (сальметерола и формотерола) в схему лечения больных, у которых БА не удается полностью контролировать различными дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в два раза и более (уровень доказательности А). Комбинация ИГКС с β₂-агонистом длительного действия в настоящее время является основой терапии у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением БА и у детей с тяжелым течением БА.

Следует рассматривать данные классы препаратов (ИГКС и β₂-агонисты длительного действия) как синергисты, что обусловлено их комбинированным воздействием на молекулярном и рецепторном уровнях.

Контролируемые исследования также показали, что введение ИГКС и β₂-агонистов длительного действия в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное введение каждого из них (уровень доказательности В). Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают комплаинс, обеспечивают одновременное введение β₂-агониста и ИГКС. В настоящее время существуют два препарата с фиксированными комбинациями: флутиказона пропионат плюс сальметерол (Серетид) и будесонид плюс формотерол (Симбикорт).

Рассмотрим Серетид как препарат для длительного контроля над симптомами БА. Компоненты, входящие в состав Серетида, применяются достаточно давно: флутиказона пропионат – с 1993 г., сальметерола ксинафат – с 1990 г.

Флутиказона пропионат – один из самых высокоактивных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день. Эквивалентные терапевтические (эквивалентные) дозы флутиказона почти в два раза меньше, чем у беклометазона дипропионата (БДП). Препарат представлен в виде дозированного ингалятора (Фликсотид 50, 125 и 250 мкг/доза), порошкового ингалятора (Фликсотид Дискхалер – ротадиски 50, 100, 250 и 500 мкг/доза). Препарат имеет низкую системную биодоступность (~1%), а абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора.

Флютиказон обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и имеет длительную связь с рецептором. Для предотвращения осиплости голоса и развития кандидоза при использовании флютиказона следует соблюдать те же правила, что и при приеме других ИГКС, т.е. полоскать рот и горло водой после ингаляции. В связи с высоким противовоспалительным действием флютиказон также показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от системных ГКС. Дозы флютиказона должны подбираться строго индивидуально в зависимости от тяжести течения БА, ответа на противовоспалительную терапию и индивидуальной чувствительности пациента.

Сальметерола ксинафоат (торговое название – Серевент) относится к ингаляционным β_2 -агонистам длительного действия с медленным началом действия. Исследования конца 90-х годов показали, что применение β_2 -агонистов длительного действия, к которым относятся сальметерол и формотерол, позволяет не только предупредить ночные симптомы и постнагрузочный бронхоспазм, но и уменьшить почти вдвое дозу ИГКС, необходимую для достижения адекватного контроля над БА. β_2 -агонисты длительного действия оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки, ингибируют IgE-опосредованное высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению системной и местной концентрации гистамина. Они

также уменьшают проницаемость легочных капилляров, причем в большей степени, чем ИГКС. Важно отметить, что противовоспалительные эффекты β_2 -агонистов длительного действия не могут играть определяющей роли у больных БА, так как снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов (десенситизация) и “down”-регуляция (уменьшение количества рецепторов) в клетках воспаления возникает быстрее, чем в миоцитах бронхов. Поэтому при систематическом приеме стимуляторов β_2 -адренорецепторов толерантность к их противовоспалительным эффектам развивается достаточно быстро. Однако благодаря тому, что ИГКС способны увеличивать число и стимулировать функцию β_2 -адренорецепторов, снижая их десенситизацию и “down”-регуляцию, при совместном назначении ИГКС и β_2 -агонистов противовоспалительная активность β_2 -агонистов длительного действия может проявляться клинически.

Сальметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. Следует использовать только ре-

комендованные дозы, а для купирования симптомов использовать β_2 -агонисты короткого действия. Следует отметить, что сальметерол обладает рядом неожиданных свойств, в частности этот препарат вызывает сниже-

ние патогенности *P. aeruginosa* и протективный эффект в отношении *H. influenzae* в культурах эпителия респираторного тракта.

Клинические исследования, проведенные с препаратом Серетид, доказали его высокую эффективность, более того, его эффективность при БА была выше, чем у его компонентов, назначаемых по отдельности. Серетид выпускается в порошковых ингаляторах Мультидиск. Данное ингаляционное устройство позволяет не только точно дозировать препарат, но и подсчитывать дозы. В нашей стране Серетид зарегистрирован в следующих дозировках: 50 мкг сальметерола и 100 мкг флютиказона пропионата; 50 мкг сальметерола и 250 мкг флютиказона пропионата.

Следует помнить, что Серетид не назначают для купирования симптомов БА. Для этого предпочтительно назначать β_2 -агонисты короткого действия. Для успешного лечения необходимо соблюдать инструкцию по назначению препарата.

В нашей стране проведено исследование по качеству жизни больных БА, принимающих Серетид (ИКАР). Результаты его продемонстрировали, что прием Серетида улучшает показатели качества жизни пациентов, повышает сотрудничество пациента с врачом, он удобен в применении. Изучение предпочтений пациентов также показало преимущество комбинированного препарата. ●

Комбинация ИГКС с β_2 -агонистом длительного действия в настоящее время является основой терапии у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением БА и у детей с тяжелым течением БА.

комендованные дозы, а для купирования симптомов использовать β_2 -агонисты короткого действия. Следует отметить, что сальметерол обладает рядом неожиданных свойств, в частности этот препарат вызывает сниже-

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В новом клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспиринной астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.