

Рациональные подходы к комбинированной ингаляционной терапии бронхиальной астмы

 А.Б. Строк

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Клиническая эффективность противоастматических средств определяется характеристиками лекарственной формы препарата, его дозой, средством доставки. Результаты лечения зависят также и от эффективности сотрудничества пациента с врачом — комплайнса. В исследованиях было показано, что у больных **бронхиальной астмой** (БА) при применении ингаляционного препарата 2 раза в сутки комплайнс составляет 71%, при использовании 3 раза в сутки — снижается до 34%, а при назначении 4 раза в сутки — до 18%. Поэтому чем проще режим дозирования и чем активней препарат, тем выше комплайнс.

Ингаляционные средства доставки

Существует четкая зависимость клинического эффекта ингалятора от легочной депозиции препарата. При использовании различных систем доставки легочная депозиция колеблется в очень широком диапазоне — 4–60% от номинальной дозы. К основным ингаляционным средствам доставки относятся **дозированные аэрозольные ингаляторы** (ДАИ), **порошковые ингаляторы** (ПИ) и небулайзеры.

На ДАИ приходится 68–80% всех используемых ингаляторов. Преимуществами ДАИ являются их удобство, портативность, быстрая выполнения процедуры, низкая стоимость. К недостаткам ДАИ относятся необходимость координировать вдох с активацией ингалятора, высокая скорость струи аэрозоля (которая способствует значительной депозиции препарата на задней стенке глотки), невысокая респираторная фракция. Величина респираторной фракции зависит от техники выполнения ингаляции и свойств пропеллента, используемого в ДАИ. Так, у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения

аэрозоля легочная депозиция препарата в 2,5 раза больше, чем у пациентов с неадекватной техникой использования ДАИ (18,6 против 7,2%). ДАИ с нефреоновым пропеллентом позволяют создавать частицы аэрозоля меньшего размера. Например, фреонсодержащие ДАИ генерируют частицы беклометазона дипропионата диаметром 3,5 мкм, а бесфреоновые ДАИ — 1,1 мкм. У больных с тяжелой обструкцией терапия с помощью обычных ДАИ менее эффективна — только 20–40% пациентов могут правильно использовать этот тип ингаляторов.

В связи с этим более перспективны другие способы доставки — например, ПИ, которые не требуют от пациента координации вдоха с активацией устройства. Именно ПИ в настоящее время преимущественно используются для создания комбинированных ингаляционных препаратов. ПИ по устройству подразделяют на несколько видов: капсульные однодозовые (препарат находится в капсулах, которые помещают в ингалятор перед использованием и прокалывают — Спинхалер, Аэролайзер), многодозовые резервуарного типа (препарат содержится в резервуаре ингалятора, из которого отмеряются разовые дозы перед ингаляцией — Турбухалер, Циклохалер), многодозовые блистерные (препарат в ингаляторе содержится в блистере, ячейка с разовой дозой прокалывается перед ингаляцией — Мульгидиск).

Комбинированные ингаляционные препараты

Важной вехой в пульмонологии явилось создание комбинированных ингаляционных препаратов, содержащих **ингаляционный глюкокортикостероид** (ИГКС) и β_2 -агонист **длительного действия** (ДД) — формотерол или сал-

метерол. Такие комбинированные ингаляторы позволяют осуществить комплексный подход к лечению и упрощают режим использования препаратов, улучшая комплайнс. Согласно современным рекомендациям по лечению БА комбинированная терапия (ИГКС + β_2 -агонист ДД) служит методом выбора у больных среднетяжелой и тяжелой БА.

Основным преимуществом комбинированной терапии является повышение эффективности ИГКС на фоне приема β_2 -агонистов ДД, что позволяет использовать меньшую дозу ИГКС для адекватного контроля БА (уровень доказательности А). Синергизм этих препаратов обусловлен комплементарным действием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС увеличивают количество и чувствительность β_2 -адренорецепторов, а β_2 -агонисты ДД активируют глюкокортикоидные рецепторы, повышая противовоспалительную активность ИГКС.

Положительными особенностями комбинированных ингаляционных препаратов являются также удобство для пациентов и возможность подбора оптимальных доз в зависимости от тяжести БА без изменения частоты ингаляций в сутки. Немаловажное значение имеет и лучшее соотношение стоимость/эффективность.

В настоящее время в России представлены два комбинированных ингаляционных препарата. Серетид содержит флутиказона пропионат (ФП) и салметерол, выпускается в виде ПИ Мультидиск (дозы 100/50, 250/50 и 500/50 мкг) и в виде ДАИ. Симбикорт содержит будесонид и формотерол, выпускается в виде ПИ Турбухалер (80/4,5 или 160/4,5 мкг в 1 дозе). Оба препарата являются высокотехнологичными средствами, обладающими в эквивалентных дозах близкой противоастматической эффективностью.

Сравнение различных режимов терапии

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании сравнивалась эффективность гибкого режима дозирования будесонида и формотерола (Б/Ф) в отдельных ПИ и фиксированной комбинации ФП/салметерол (ФП/С). В исследование были включены 211 больных среднетяжелой БА, у которых в течение предшествующего

года имели место курсы пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) и обращения за неотложной медицинской помощью, а объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составлял $>50\%$ от должного. После вводного периода (3–6 нед) больные были рандомизированы на две группы, в которых назначалось лечение: будесонид 200 или 400 мкг + формотерол 12 мкг 2 раза в день, либо ФП/С в фиксированной дозе 100/50 или 250/50 мкг 2 раза в день. Лечебный период длился в течение 24 нед. При сохранении стабильного состояния и нормальной величины пиковой скорости выдоха ($>85\%$ от должной) пациенты должны были принимать исследуемые препараты в обычной дозе. При снижении пиковой скорости выдоха до 85–65% от должной пациенты, получающие ФП/С, продолжали использовать этот препарат в обычной дозе, а в группе гибкого дозирования больные должны были увеличить дозу будесонида до 1200 или 1600 мкг/сут на срок 2 нед. В группе больных, получавших свободную комбинацию Б/Ф в гибком режиме, наблюдалось меньшее число обострений БА, чем при приеме ФП/С в фиксированной дозе.

Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций

В исследовании COSMOS у больных БА оценивалась сравнительная эффективность Б/Ф в режиме SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) и поддерживающей терапии ФП/С в сочетании с применением сальбутамола по потребности. Режим SMART подразумевает, что Б/Ф используется и в качестве поддерживающей терапии, и по потребности – для купирования симптомов. В исследование включались пациенты не моложе 12 лет, получающие терапию ИГКС (≥ 500 мкг ФП или эквивалентную дозу других ИГКС) в течение как минимум 1 мес, с $ОФВ_1$ 40–90% от должного, у которых в течение последнего года наблюдалось хотя бы одно тяжелое обострение БА длительностью более 2 нед. Критерием исключения было использование Б/Ф или ФП/С в последние 3 мес до начала исследования. Длительность исследования составила 12 мес.

В исследовании, проходившем в 246 центрах 16 стран, приняли участие 2143 пациента

с БА. Исходно ОФВ₁ у них составлял в среднем 73% от должного, доза принимаемого ИГКС – 884 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат. Пациенты были рандомизированы в 2 лечебные группы: Б/Ф в дозе 160/4,5 мкг по 2 ингаляции в день в сочетании с дополнительным приемом Б/Ф по потребности, или ФП/С в дозе 250/50 мкг по 2 ингаляции в день и сальбутамол по потребности. Спустя 4 нед с учетом клинической картины дозы препаратов в обеих группах могли быть изменены. Оценивались время до первого тяжелого обострения БА (требующего госпитализации или обращения за неотложной медицинской помощью и назначения пероральных ГКС более чем на 3 дня), число и длительность тяжелых обострений, а также число дней приема пероральных ГКС.

Оба режима терапии привели к улучшению всех клинических показателей по сравнению с исходным уровнем и хорошо переносились. Терапия Б/Ф в большей степени снизила риск тяжелых обострений БА, длительность лечения системными ГКС и продолжительность стационарного лечения по сравнению с лечением ФП/С. Больше число пациентов, получавших Б/Ф, уменьшили поддерживающую дозу препарата к концу исследования.

В другом рандомизированном клиническом исследовании оценивались эффективность и безопасность ФП/С (по 100/50 мкг 2 раза в день) в сравнении с более высокой дозой ФП (по 250 мкг дважды в сутки). В исследовании длительностью 24 нед участвовали 88 пациентов в возрасте ≥ 18 лет со средне-тяжелой БА. Биопсия бронха и бронхоальвеолярный лаваж производились до начала лечения и после его завершения. Выраженность клинических проявлений БА и интенсивность воспалительного процесса в нижних дыхательных путях не различались между группами. Таким образом, комбинированный препарат ФП/С, содержащий меньшую дозу ФП с β_2 -агонистом ДД, обладал равной противовоспалительной эффективностью по сравнению с более высокими дозами ФП в монотерапии.

Фармакоэкономические аспекты

В описанном выше исследовании COSMOS был проведен анализ по параметрам стои-

мость/эффективность для двух сравниваемых режимов лечения. Критерием эффективности было число тяжелых обострений БА на 1 пациента в год. Оценивали также прямые и непрямые затраты на лечение 1 пациента в год и экономию средств на лечение тяжелых обострений БА, которых удалось избежать. Прямые затраты включали стоимость препаратов для базисной терапии БА, госпитализаций, визитов к врачам и других медицинских услуг. Лечение в режиме SMART сопровождалось значительно меньшим количеством тяжелых обострений БА на 1 пациента в год (0,24 против 0,31; $p = 0,0025$) по сравнению с группой ФП/С. Частота дополнительного использования бронходилататоров по потребности была низкой в обеих группах. Б/Ф в режиме SMART обеспечивал сокращение частоты тяжелых обострений БА в сравнении с терапией ФП/С и сальбутамолом по потребности, что в ряде стран (Великобритании, Германии, Италии и Франции) сопровождалось достоверным снижением стоимости лечения.

Терапия комбинированным препаратом Б/Ф обходится дешевле, чем сочетанием его компонентов (будесонида и формотерола) в отдельных ингаляторах. При использовании Б/Ф прямые и непрямые расходы на лечение одного пациента с БА в Германии и Нидерландах были значительно ниже, чем при монотерапии ФП/С.

Перспективы

Поскольку БА является хроническим заболеванием с довольно динамичной клинической картиной, план медикаментозной терапии должен учитывать индивидуальные различия больных и возможные изменения состояния с течением времени у одного и того же больного. Синтез и внедрение в клиническую практику ИГКС стали большим достижением минувшего века, однако новое время требует новых решений. И сегодня врач стремится не только купировать приступы БА, но и улучшить качество жизни больного путем достижения контроля БА при минимизации нежелательных эффектов проводимой терапии. Это становится возможным благодаря разработке новых ИГКС, совершенствованию средств ингаляционной доставки лекар-

ственных препаратов в дыхательные пути, а также поиску оптимальных режимов терапии, в том числе комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД. Так, в настоящее время проходит клинические испытания III фазы новый комбинированный препарат для лечения БА и ХОБЛ – Flutiform, содержащий 10 мкг формотерола и 100 или 250 мкг ФП; его выпуск планируется на 2009 г. Как показывают исследования, комбинированная терапия, основанная на синергизме ИГКС и β_2 -агонистов ДД, позволяет осуществлять адекватный контроль бронхиальной астмы.

Рекомендуемая литература

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.

Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: Клини-

ко-патогенетическое обоснование // Пульмонология. 2006. № 2. С. 121–126.

Johansson G., Andreasson E.B., Larsson P.E., Vogelmeier C.F. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma // Pharmacoeconomics. 2006. V. 24. № 7. P. 695–708.

Masoli M., Weatherall M., Holt S., Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma // Thorax. 2005. V. 60. № 9. P. 730–734.

Masoli M., Williams M., Weatherall M., Beasley R. The 24h duration of bronchodilator action of the budesonide/formoterol combination inhaler // Respir. Med. 2006. V. 100. P. 20–25.

Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 819–828.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.