

# Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола в лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ

**С.Ю. Чикина**

Ингаляционная терапия является основой лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Современная медицина располагает широким выбором ингаляционных лекарственных средств и устройств для их доставки в **дыхательные пути** (ДП), и для врача важно подобрать каждому пациенту наиболее эффективный препарат. Выбор такого препарата зависит как от объективных факторов (патогенез и тяжесть течения заболевания), так и от субъективных (правильность использования ингалятора, его стоимость, отношение пациента к лечению).

## Роль дистальных дыхательных путей в патофизиологии БА и ХОБЛ

До недавнего времени считалось, что при БА поражаются преимущественно мелкие (“мышечные”) бронхи, а при ХОБЛ – наоборот, крупные проксимальные (“хрящевые”). Однако в последние годы появляется всё больше доказательств того, что и при БА, и при ХОБЛ в патологический процесс вовлекаются все отделы респираторного тракта, от крупных бронхов до паренхимы легких.

С помощью эндобронхиальной катетеризации установлено, что дистальные отделы ДП активно участвуют в формировании бронхиальной гиперреактивности при БА, что подтверждает значение обструкции мелких бронхов у таких больных. Экспериментальные исследования на изолированных гладких мышцах дистальных ДП животных и человека, а также исследования *in vivo* у людей доказали, что эти ДП вносят свой вклад в бронхиальную обструкцию и что реактивность мелких бронхов у астматиков выше, чем у здоровых людей.

При изучении материала аутопсий, резецированной легочной ткани и трансbronхиальных биопсий выявлено, что воспаление с участием эозинофилов и CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов при БА наблюдается не только в центральных, но и в дистальных ДП, а также в паренхиме легких. Число активи-

рованных эозинофилов в периферических ДП у ряда больных БА больше, чем в центральных ДП, т.е. воспаление в мелких бронхах выражено сильнее. В первую очередь это относится к больным с ночной БА и коррелирует со снижением легочной функции в ночное время [1].

Тяжелое течение БА также связано с изменениями дистальных отделов ДП. У больных трудноконтролируемой БА персистирующее воспаление в слизистой оболочке мелких бронхов и перибронхиальной ткани приводит к снижению эластического сопротивления мелких бронхов и более раннему закрытию их просвета во время выдоха [2]. При сравнении показателей больных с тяжелой, но стабильной БА и больных с тяжелой трудноконтролируемой БА выявлено, что объем легких, при котором происходит закрытие просвета ДП, при трудноконтролируемой БА на 62% больше, чем при стабильной тяжелой БА. Объем закрытия ДП у таких больных коррелировал с суточной вариабельностью пиковой скорости выдоха, объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и “воздушными ловушками” (отношение остаточного объема к общей емкости легких), при этом он не зависел от возраста больных и стажа заболевания.

Целью лечения БА является достижение полного контроля заболевания, для чего необходимо доставить противовоспалительные препараты в дистальные отделы ДП. У больных трудноконтролируемой БА проблема доставки ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в мелкие бронхи является особенно актуальной.

У больных ХОБЛ хроническое воспаление присутствует на всем протяжении ДП – как в центральных, так и в периферических отделах, приводя к прогрессирующему сужению просвета, повышению сопротивления и ограничению воздушного потока в мелких бронхах. Помимо этого при ХОБЛ поражается паренхима легких, которая теряет эластические свойства и подвергается деструкции (эмфизема). Эти изменения тоже определяют снижение легочной функции. Выявлена тесная взаимосвязь между легочной функцией, состоянием бронхиальной стенки, степенью сужения просвета мелких бронхов и их воспалительной инфильтрацией у больных ХОБЛ, а также между

**Светлана Юрьевна Чикина** – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России.

тяжестью ХОБЛ и лимфоидной инфильтрацией стенок мелких бронхов [3].

### Факторы, влияющие на эффективность ингаляционной терапии

Целью ингаляционной терапии при любом заболевании является доставка лекарственного препарата к месту локализации патологических изменений в бронхиальном дереве. Она зависит от способности частиц аэрозоля проникать в ДП и равномерности его распределения в нужных отделах респираторного тракта. Безусловно, следует учитывать тяжесть заболевания, поскольку тяжелая бронхиальная обструкция не позволяет пациенту сделать достаточно быстрый и мощный вдох, который необходим при использовании **порошковых ингаляторов (ПИ)**. И наоборот, больные с минимальным нарушением легочной функции при применении **дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ)** нередко делают слишком быстрый вдох, что повышает депонирование лекарства в ротоглотке и снижает эффективную дозу, поступающую в бронхиальное дерево. Зачастую у пациентов возникают проблемы с координацией начала вдоха и активации ДАИ, что особенно характерно для больных с сопутствующей неврологической патологией и просто для пожилых людей. В таких ситуациях рекомендуется назначение ДАИ, активируемых вдохом, однако выбор лекарств, выпускаемых в ингаляторах такого типа, весьма ограничен. Наконец, нельзя не учитывать отношение пациента к назначенному ингаляционному устройству.

В крупном метаанализе и клинических рекомендациях по ингаляционной терапии показано, что все виды ингаляторов одинаково эффективны при условии правильного их использования [3], однако не все ингаляционные устройства обеспечивают должное поступление лекарственного препарата в периферические отделы ДП.

Наиболее распространенным типом ингаляторов является **ДАИ**. Его главным недостатком служит высокая скорость струи аэрозоля, которая приводит к оседанию значительной доли препарата в ротоглотке, где возможны местные нежелательные эффекты (осиплость голоса, кандидоз ротоглотки). Эти нежелательные свойства ДАИ еще более усугубляются, если пациент делает слишком быстрый вдох. Кроме того, ДАИ продуцирует аэрозоль с большим размером частиц, в связи с чем только 10–20% номинальной дозы достигает дистальных отделов ДП. В качестве пропеллента в состав ДАИ до недавнего времени входил хлорфторуглерод (фреон), а лекарственное вещество содержалось в ингаляторе в форме суспензии, поэтому ингалятор необходимо было встряхивать перед использованием для равномерного распределения частиц лекарства в аэрозоле. Высокая скорость аэрозоля на выходе из ингалятора была обусловлена большим размером выходного отверстия, которое иначе могло закупориться крупными частицами. Это создавало дополнительные трудности в использовании ДАИ, поскольку пациенты нередко забывают встряхнуть ингалятор перед применением, и в ре-

зультате в дыхательные пути поступает меньшая и вариабельная доза лекарственного препарата [3].

**Порошковые ингаляторы** (Турбухалер, Дискхалер, Аэролайзер, Новолайзер и т.д.) в отличие от ДАИ не требуют специальной синхронизации вдоха с активацией ингалятора и не содержат пропеллент. Однако применение ряда ПИ требует большого инспираторного усилия (быстрого и мощного вдоха), и именно от этого зависит доля лекарственного препарата, достигающая дистальных ДП. Эта особенность ингаляторов затрудняет их использование больными с тяжелой бронхиальной обструкцией, а частота неправильной техники ингаляции при применении ПИ может достигать 53%. При назначении одному больному нескольких препаратов в разных ингаляционных устройствах частота ошибок дополнительно возрастает [3].

В последние десятилетия по экологическим причинам фреон в ДАИ заменяется **гидрофторалканами (ГФА)**. При сохранении эффективности и безопасности препаратов лекарственное вещество в ГФА-содержащих ДАИ имеет форму раствора, что позволяет снизить скорость аэрозоля на выходе из ингалятора, уменьшить диаметр выходного отверстия и облегчить координацию вдоха пациента с активацией ингалятора. Более того, форма раствора позволила создавать экстрамелкодисперсные аэрозоли, которые лучше проникают в мелкие бронхи. С помощью методов индуцированной мокроты и компьютерной томографии легких было выявлено, что экстрамелкодисперсный аэрозоль **беклометазона дипропионата (БДП)** снижает воспаление в дистальных отделах легких и уменьшает “воздушные ловушки” в большей степени, чем неэкстрамелкодисперсные препараты ИГКС [1].

Замена фреона на ГФА и новая **технология Модулит**, разработанная компанией “Къези”, позволили создать **экстрамелкодисперсный аэрозоль**, который благодаря мелким размерам частиц хорошо проникает в дистальные отделы ДП. С использованием технологии Модулит разработан комбинированный препарат **Фостер**, содержащий БДП и формотерол (БДП/Ф), который характеризуется гомогенным распределением обоих компонентов во всех отделах бронхиального дерева. Благодаря экстрамалым размерам лекарственных частиц больший процент ингаляционной дозы достигает целевых (дистальных) отделов ДП, что позволило уменьшить дозу БДП в 2,5 раза по сравнению с традиционным БДП в виде фреонового ДАИ [3].

При использовании экстрамелкодисперсного аэрозоля доля лекарственного препарата, поступающая в мелкие бронхи, не зависит от степени бронхиальной обструкции. В открытом нерандомизированном исследовании после ингаляции четырех доз ГФА-содержащего БДП/Ф (суммарно 400/24 мкг) 8 здоровыми лицами, 8 пациентами со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА и 9 больными стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ среднее депонирование БДП/Ф в легких составило  $34,1 \pm 9,3\%$  от номинальной дозы у здоровых людей,  $30,9 \pm 8,9\%$  – у больных БА и  $33,1 \pm 8,9\%$  – у больных ХОБЛ [4]. Таким образом,

хорошее проникновение данного препарата в периферические отделы ДП является исключительно следствием малого размера частиц аэрозоля и не зависит от легочной функции, что особенно важно при лечении больных с тяжелой бронхиальной обструкцией.

Выбор формотерола в качестве бронходилататора обусловлен сочетанием быстрого начала бронхорасширяющего эффекта и большой продолжительности действия. Это улучшает отношение больных к лечению Фостером, поскольку пациенты более охотно принимают лекарственные препараты, действие которых они ощущают. Раствор БДП/Ф в отличие от суспензии не требует встряхивания ингалятора перед применением, при этом каждый раз пациент получает стабильную дозу препарата. Кроме того, низкая скорость аэрозоля при выходе из ингалятора облегчает координацию с дыханием и повышает вероятность правильного использования ингалятора.

### Эффективность Фостера в лечении БА и ХОБЛ

Добавление к ИГКС  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДД) рекомендуется, если БА недостаточно хорошо контролируется монотерапией ИГКС. При совместном назначении ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты ДД оказывают синергическое действие: ИГКС повышают транскрипцию генов и увеличивают число  $\beta_2$ -адренорецепторов, а  $\beta_2$ -агонисты ДД увеличивают число ядерных рецепторов к глюкокортикостероидам. Кроме того, оба компонента оказывают прямое синергическое влияние на высвобождение провоспалительных медиаторов. В комбинации БДП/Ф сочетание двух компонентов в одном ингаляторе усиливает их бронходилатационное, противовоспалительное, антипролиферативное и антиремоделирующее действие [3].

Клиническая эффективность и безопасность комбинации БДП/Ф (Фостера) доказаны в многочисленных исследованиях, включивших суммарно более 1500 больных БА разной тяжести.

При среднетяжелой БА экстремелкодисперсный БДП/Ф, содержащий 100 мкг БДП в одной ингаляционной дозе, продемонстрировал такую же клиническую эффективность, как 250 мкг неэкстремелкодисперсного БДП в виде ДАИ, подтверждая эквивалентность действия экстремелкодисперсного и неэкстремелкодисперсного БДП в соотношении доз 1 : 2,5 [5, 6]. Такая эквивалентность доз была подтверждена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с двойным плацебоконтролем, включившем 645 больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА [7]. Фиксированная комбинация БДП/Ф в суточной дозе 400/24 мкг улучшила легочную функцию и контроль БА, уменьшила частоту симптомов и число обострений БА в такой же степени, что и 1000 мкг БДП в сочетании с 24 мкг формотерола в отдельных ингаляторах.

У больных среднетяжелой БА с недостаточным контролем заболевания на фоне приема низких доз ИГКС Фостер

в дозе 100/6 мкг 2 раза в день более эффективно улучшал легочную функцию, чем удвоенная доза неэкстремелкодисперсного БДП. При более тяжелой БА, когда клинические проявления и снижение легочной функции сохранялись, несмотря на прием до 1000 мкг/сут БДП или эквивалентной дозы другого ИГКС, Фостер (4 дозы в сутки) более эффективно повышал пиковую скорость выдоха и ОФВ<sub>1</sub>, чем 1000 мкг/сут неэкстремелкодисперсного БДП. В отношении клинического контроля БА экстремелкодисперсный Фостер превосходил по эффективности монотерапию неэкстремелкодисперсным БДП, а также терапию неэкстремелкодисперсными БДП и формотеролом в отдельных ингаляторах. В группе Фостера частота тяжелых обострений БА (6%) была ниже, чем в группе монотерапии БДП (14,1%) и в группе, получавшей БДП и формотерол в отдельных ингаляторах (12,1%) [7, 8].

Фиксированную комбинацию БДП/Ф (Фостер) сравнивали по эффективности и переносимости с другими фиксированными комбинациями ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД – будесонидом/формотеролом и флутиказона пропионатом/салметеролом [11, 12]. Четыре дозы в день БДП/Ф 100/6 мкг и 4 дозы в день будесонида/формотерола 200/6 мкг в одинаковой степени устраняли симптомы БА и снижали потребность в препаратах для их купирования. БДП/Ф и флутиказона пропионат/салметерол (125/25 мкг), назначенные по 4 дозы в день, одинаково улучшали легочную функцию и контроль БА, однако бронходилатационный эффект после применения БДП/Ф развивался быстрее. При этом БДП/Ф в большей степени, чем флутиказона пропионат/салметерол, повышал форсированную жизненную емкость легких, что объясняется более выраженным воздействием Фостера на периферические отделы ДП [9]. Оба комбинированных препарата не различались по частоте и тяжести обострений БА и риску нежелательных явлений. Таким образом, фиксированная комбинация БДП/Ф по клинической эффективности и безопасности не уступает другим фиксированным комбинациям ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД.

В отличие от БА при ХОБЛ терапия патологических изменений в дистальных ДП изучена мало. ХОБЛ считается в некотором роде “стероидрезистентным” заболеванием, а основой терапии служат бронхолитики. Бронхолитики эффективно уменьшают гиперинфляцию легких, которая является ведущим патофизиологическим механизмом одышки и ограничения переносимости физических нагрузок, приводящих в конечном счете к инвалидизации при ХОБЛ. Экстремелкодисперсный БДП в 12-недельном исследовании при отсутствии значимого влияния на ОФВ<sub>1</sub> снижал остаточный объем легких на 13%, что свидетельствует об уменьшении гиперинфляции легких под действием данного препарата [1].

Клиническая эффективность и безопасность фиксированной комбинации БДП/Ф (400/24 мкг/сут) у больных ХОБЛ изучалась в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы [12]. Препаратами сравнения служили фиксированная комбинация будесонид/формоте-



## Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы

НОВЫЙ



- Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях<sup>1,2</sup>
- Эффективное улучшение ФВД\* и контроля над симптомами бронхиальной астмы<sup>1</sup>
- Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон<sup>3</sup>

\* ФВД – функция внешнего дыхания

1. Paggiaro et al. *Expert Rev. Respir. Med.* 2008; 2(2):161-166

2. Morlot et al. *Poster presented at ABO 2007*

3. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. *Allergy* 2007; 62 (10):1182-1188

**Chiesi**  
Люди, идеи, инновации

ООО «Кьеши Фармасьютикалс» 127055, Москва, Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, [www.chiesi.ru](http://www.chiesi.ru)

на правах рекламы

образом, экстрамелкодисперсный БДП/Ф оказался как минимум столь же эффективным, как и комбинация будесонид/формотерол, несмотря на меньшую дозу ИГКС (400 и 800 мкг/сут). При всех вариантах лечения также повышалась форсированная жизненная емкость легких, но только в группе БДП/Ф это улучшение достигло статистической достоверности, что может быть связано с уменьшением “воздушных ловушек” за счет улучшения проходимости мелких ДП в результате более эффективного периферического распределения экстрамелкодисперсного аэрозоля. Терапия фиксированной комбинацией БДП/Ф также уменьшила потребность в бронходилататорах быстрого действия, улучшила физическое состояние пациентов (уменьшила одышку, повысила переносимость физических нагрузок) и качество жизни.

Таким образом, по эффективности и безопасности фиксированная комбинация БДП/Ф (Фостер) аналогична другим существующим сегодня фиксированным комбинациям ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД, но при этом более привычна и удобна для большинства пациентов. У больных БА клинические эффекты экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф соответствуют задачам комбинированной терапии, обозначенным в международных клинических рекомендациях. У больных ХОБЛ возможность доставки лекарственного

препарата в дистальные отделы ДП, где присутствует воспаление, может открыть новые возможности для терапии. Фиксированная ГФА-содержащая комбинация БДП/Ф хорошо переносилась во всех исследованиях и не вызывала серьезных нежелательных явлений. При сравнении системных эффектов однократной дозы БДП/Ф 400/24 мкг и

препарата в дистальные отделы ДП, где присутствует воспаление, может открыть новые возможности для терапии.

Фиксированная ГФА-содержащая комбинация БДП/Ф хорошо переносилась во всех исследованиях и не вызывала серьезных нежелательных явлений. При сравнении системных эффектов однократной дозы БДП/Ф 400/24 мкг и

эквивалентных доз неэкстрамелкодисперсных БДП (1000 мкг) и формотерола (24 мкг) в отдельных ингаляторах концентрация активного метаболита БДП (беклометазона 17-монопропионата) в плазме крови у больных БА через 24 ч после ингаляции фиксированной комбинации была на 35% ниже, чем у больных, ингалировавших неэкстрамелкодисперсный БДП [13]. Через 24 нед лечения БДП/Ф сывороточный уровень кортизола существенно повысился по сравнению с таковым на фоне терапии БДП и формотеролом в отдельных ингаляторах и монотерапии БДП [8]. Это доказывает, что фиксированная комбинация БДП/Ф гораздо меньше подавляет функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, чем другие варианты лечения БА. У больных ХОБЛ также не отмечено достоверных изменений концентрации кортизола в сыворотке крови при лечении Фостером [12].

Изменения жизненно важных показателей (частоты сердечных сокращений, артериального давления, длительности интервала QT на ЭКГ, уровня лактата в крови) при лечении высокими дозами БДП/Ф были клинически незначимыми [14], что соответствовало профилю безопасности, свойственному другим комбинациям ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД у больных ХОБЛ [12].

Таким образом, лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на периферические отделы дыхательных путей, крайне важны для больных БА, так как они позволяют достичь клинического эффекта при использовании более низких доз, снижая риск нежелательных явлений и повышая приверженность больных к лечению.

### Список литературы

1. Contoli M. et al. // Allergy. 2010. V. 65. № 2. P. 141.
2. in 't Veen J.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 6. P. 1902.
3. Nicolini G. et al. // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. V. 4. № 5. P. 855.
4. De Backer W. et al. // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. V. 23. P. 1.
5. Dhillon S., Keating G.M. // Drugs. 2006. V. 66. P. 1475.
6. Rigamonti E. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. P. P1236.
7. Huchon G. et al. // Respir. Med. 2009. V. 103. № 1. P. 41.
8. Bonnet-Gonod F. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. P. P1237.
9. Van Aalderen W.M. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 1585.
10. Papi A. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 682.
11. Papi A. et al. // Allergy. 2007. V. 62. P. 1182.
12. Calverley P.M. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. № 12. P. 1858.
13. Poli G. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 28. Suppl. 50. P. P3869.
14. Singh D. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2008. V. 21. P. 551. ●



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

**Подписной индекс 81610**



### Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

**Подписной индекс 37211**