

Роль комбинированных ингаляционных препаратов в лечении бронхиальной астмы: особенности Фостера

Н.П. Княжеская

В основе стратегии достижения и поддержания контроля симптомов **бронхиальной астмы (БА)** лежит ступенчатый подход, согласно которому объем проводимой терапии зависит от выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Основой лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА (и детей с тяжелым течением БА) является комбинированная терапия **ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)** и **β_2 -агонистами длительного действия (ДД)**. Метаанализ современных исследований показал, что включение ингаляционного β_2 -агониста ДД (салметерола или формотерола) в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А).

Взаимодействие ИГКС и β_2 -агонистов ДД

В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и β_2 -агонистов ДД лежит синергизм данных лекарственных средств. ИГКС увеличивают синтез β_2 -рецепторов, что обеспечивает их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают чувствительность β_2 -рецепторов. Со своей стороны, β_2 -агонисты ДД активируют глюкокортикоидные рецепторы, и поэтому в их присутствии для активации рецептора достаточно более низких доз ИГКС. β_2 -агонисты ДД облегчают транслокацию комплекса ИГКС с рецептором в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности ИГКС и в свою очередь к повышению синтеза β_2 -рецепторов. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается меньшими дозами ИГКС. Следует учитывать, что у ИГКС кривая “доза-ответ” в области высоких доз относительно плоская: противовоспалительный эффект при наращивании дозы увеличивается не очень сильно, однако применение высоких доз сопряжено с риском системных нежелательных эффектов. Добавление к терапии β_2 -агониста ДД позволяет достичь контроля БА, не прибегая к повышению доз ИГКС.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

Врачам следует помнить, что использование монотерапии β_2 -агонистами приводит к развитию феномена “down”-регуляции β_2 -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов. Существующие руководства по терапии БА предусматривают раннее назначение ИГКС, особенно в тех случаях, когда пациент более 4 раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения симптомов. Регулярное применение β_2 -агонистов ДД для плановой терапии требует обязательного сочетания их с ИГКС.

В 2005, 2008 и 2010 годах Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США проводило дополнительную оценку безопасности β_2 -агонистов ДД при БА. Причиной беспокойства послужили данные о повышении риска тяжелых обострений БА и смерти у пациентов, получавших салметерол. При анализе выяснилось, что повышенный риск отмечается у определенной группы пациентов – афроамериканцев, не получавших терапии ИГКС до начала лечения салметеролом. Отмечалось и повышение риска тяжелых обострений БА в тех случаях, когда лечение салметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющегося обострения БА. Сообщается также об использовании салметерола вопреки действующей инструкции по его применению (салметерол назначали в отсутствие терапии ИГКС и в период обострения БА). Тем не менее салметерол является высокобезопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В соответствии с действующими рекомендациями он служит препаратом базисной терапии и не должен применяться при обострении заболевания, а также для купирования приступов.

В отличие от салметерола **формотерол** обладает дозозависимым эффектом и может использоваться для купирования симптомов БА. Проведенные исследования доказали безопасность даже высоких доз формотерола в отношении влияния на длительность интервала QT на ЭКГ, а также на содержание глюкозы и калия в плазме крови.

Для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- продолжительность эффекта 12 ч;

- высокая селективность в отношении β_2 -рецепторов бронхов, обеспечивающая хороший профиль безопасности;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Формотерол благодаря промежуточной липофильности способен быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. Помимо этого он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором, благодаря чему продолжительность действия формотерола достигает 12 ч. Тем не менее механизм пролонгированного действия формотерола является не до конца изученным.

Для формотерола характерен дозозависимый эффект во всем диапазоне применяемых доз. Этот препарат крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным β_2 -агонистом, и у него отсутствует антагонизм по отношению к β_2 -агонистам короткого действия, что имеет огромное клиническое значение.

Следует еще раз напомнить, что назначение и формотерола, и салметерола больным БА возможно только при одновременном применении адекватных доз ИГКС.

Особенности Фостера в ряду других фиксированных комбинаций

Высокая эффективность комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД при БА привела к разработке препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и β_2 -агониста ДД в одном ингаляторе. В контролируемых исследованиях было доказано, что введение ИГКС и β_2 -агониста ДД в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное использование каждого из них. Такой режим терапии позволяет больным почувствовать облегчение симптомов благодаря β_2 -агонисту ДД (при этом улучшается комплайнс) и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль заболевания. Кроме того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и непрямые затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

В настоящее время в РФ зарегистрировано три **препарата с фиксированными комбинациями** ИГКС и β_2 -агонистов ДД: флутиказона пропионат + салметерол (серетид), будесонид + формотерол (симбикорт), беклометазона дипропионат (БДП) + формотерол (Фостер).

Фостер выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора с использованием технологии Модулит, содержащего в качестве пропеллента гидрофторалкан-134а (ГФА). В одной ингаляционной дозе содержится 100 мкг беклометазона дипропионата и 6 мкг формотерола. Получаемый благодаря технологии Модулит **экстремелкодисперсный** (ЭМД) аэрозоль обеспечивает высокий уровень легочной депозиции и равномерное распределение препарата в легких.

Технология Модулит была разработана компанией Chiesi для решения проблем, связанных с заменой фреонов экологически безопасными пропеллентами ГФА, и дает возможность формировать необходимые размеры ингаляционных частиц. Использование технологии Модулит обеспечивает дополнительные преимущества, такие как снижение скорости аэрозольного облака с одновременным увеличением времени его существования, улучшение координации между вдохом и активацией устройства, а также увеличение легочной депозиции лекарства (в том числе за счет создания необходимого размера ингаляционных частиц).

Воспалительный процесс при БА локализуется на всем протяжении бронхиального дерева, поэтому доставка препарата не только в крупные, но и в мелкие дыхательные пути способствует повышению эффективности терапии. Целью создания экстремелкодисперсного аэрозоля (средний аэродинамический диаметр частиц составляет 1,5 мкм) являлось увеличение доли доставляемого в легкие лекарственного вещества, и Фостер стал первым ЭМД-аэрозолем, содержащим фиксированную комбинацию БДП и формотерола. Создание ЭМД-аэрозоля позволило увеличить легочную депозицию до 31%, что на данный момент является лучшим показателем легочной депозиции среди ингаляционных препаратов. Доза БДП в экстремелкодисперсной фиксированной комбинации в 2,5 раза меньше, чем в стандартных препаратах. Показано, что доза 100 мкг БДП в виде ЭМД-аэрозоля клинически эквивалентна дозе 250 мкг обычного БДП. Уменьшение дозы ИГКС достигается за счет уменьшения нереспираторной фракции, что позволяет снижать системную стероидную нагрузку без уменьшения противовоспалительного эффекта.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, результаты которого были представлены на Европейском респираторном конгрессе в 2009 г., O'Connor B.J. et al. изучали скорость развития бронхопротективного и противовоспалительного эффектов фиксированных комбинаций **БДП и формотерола** (БДП/Ф) и их зависимость от дозы. В исследовании приняло участие 18 больных легкой БА, ранее не получавших ИГКС. Бронхопротективный эффект оценивался через 4 ч после применения препарата с помощью метахолинового теста. Оценка противовоспалительного действия проводилась путем определения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе через 2 и 4 ч после применения препарата. Была показана достоверная, ранняя и выраженная зависимость от дозы БДП/Ф как бронхопротективного, так и противовоспалительного эффекта. Это исследование продемонстрировало, что у больных БА комбинация БДП/Ф обеспечивает быстрый противовоспалительный и бронхопротективный эффекты.

В исследовании Scichilone N. et al. 30 больных со среднетяжелой/тяжелой БА рандомизировали на терапию в течение 12 нед либо Фостером (ЭМД БДП/Ф в дозе 400/24 мкг/сут), либо салметеролом/флутиказона пропио-

натом (С/ФП) в дозе 100/500 мкг/сут. В ходе этого двойного слепого исследования с двойным контролем изучали способность обоих препаратов снижать бронхиальную гиперреактивность в ответ на экзогенные стимулы (метахолин). Тест с метахолином проводился перед началом ле-

чения и через 4 и 12 нед. Оба препарата вызывали снижение бронхиальной гиперреактивности, однако оно достигло статистической значимости только в группе Фостера. Это позволило предположить, что Фостер обладает более выраженными бронхопротективными свойствами.

В исследовании Papi A. et al., в котором приняли участие 228 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, действие Фостера оказалось сопоставимым с С/ФП по степени улучшения пиковой скорости выдоха – показателя, который зависит в основном от калибра крупных бронхов. При этом экстрамелкодисперсный БДП/Ф обладал достоверным превосходством над С/ФП по степени увеличения форсированной жизненной емкости легких – конечной точки, которая считается более чувствительной в отношении состояния мелких бронхов.

В эксперименте, проведенном Sturton R.G. et al. в 2008 г., исследовали влияние салметерола и формотерола на срезы легких человека после индукции бронхоконстрикции карбахолином. Формотерол продемонстрировал более выраженные бронходилатирующие свойства, чем салметерол. Это может объяснять лучшую динамику форсированной жизненной емкости легких при использовании БДП/Ф в сравнении с применением С/ФП.

Большинство исследований, в которых изучали скорость начала бронходилатации после ингаляции фиксированных комбинаций ИГКС/ β_2 -агонист ДД, проводилось с однократной ингаляцией препарата, а данных об изменении этого параметра при длительном применении этих комбинаций крайне мало. Papi A. et al. исследовали скорость начала бронходилатации при использовании ЭМД БДП/Ф в течение 3 мес, показав, что при длительном использовании Фостера его эффективность не снижается.



Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях^{1,2}
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией салметерол/флутиказон³

* ФВД – функция внешнего дыхания

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

2 Mariotti et al. Poster presented at AIPO 2007

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

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru

реклама

Клиническая эффективность и безопасность Фостера

Сравнительные исследования эффективности и безопасности Фостера с другими фиксированными комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД были проведены у больных среднетяжелой и тяжелой БА, у которых симптомы недостаточно контролировались при лечении только ИГКС. Все изучаемые комбинации вызвали улучшение легочной функции и клинических симптомов. Между группами не выявлено существенных различий в отношении частоты обострений БА или необходимости в дополнительной терапии. Таким образом, Фостер клинически эквивалентен другим комбинациям ИГКС и β_2 -агонистов ДД у больных БА, причем в Фостере используются в 2,5 раза меньшие дозы ИГКС.

В крупномасштабном многоцентровом исследовании СТ03, проведенном Huchon G. et al., проводилось сравнение клинической эффективности и безопасности Фостера (экспериментальный ГФА-аэрозоль, в 1 дозе 100 мкг БДП и 6 мкг формотерола), сочетания отдельных фреонсодержащих ингаляторов БДП (250 мкг) и формотерола (6 мкг), а также монотерапии фреонсодержащим БДП (250 мкг).

Лечение Фостером ассоциировалось со значительно более высокой долей дней и ночей, когда поддерживался контроль БА, и с лучшим суммарным контролем БА по сравнению с сочетанием БДП и формотерола в отдельных ингаляторах или монотерапией БДП. Изучение параметров безопасности показало, что в группе Фостера ни у кого из больных базальная секреция кортизола не снизилась ниже нормы, в то время как в группах свободной комбинации и монотерапии БДП у 3 больных исходно нормальный уровень кортизола опустился ниже границы нормы. Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном подтвердил менее выраженное подавление гипоталамо-гипофизарно-

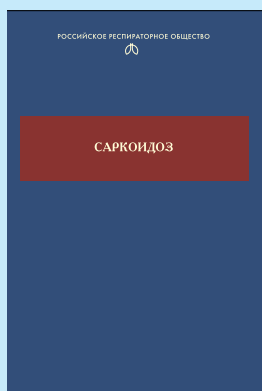
надпочечниковой системы при использовании Фостера: в этой группе число больных, ответивших на стимуляцию, увеличилось, тогда как в двух других группах – уменьшилось. Результаты исследования СТ03 свидетельствуют, что Фостер 100/6 мкг (2 ингаляции 2 раза в сутки) представляет собой более эффективную альтернативу применению БДП и формотерола через отдельные ингаляторы у больных БА, недостаточно контролируемой низкими и средними дозами ИГКС.

Таким образом, эффективность и безопасность Фостера была доказана в ряде экспериментальных и клинических рандомизированных исследований. Данная комбинация ИГКС и β_2 -агониста ДД отвечает всем требованиям, предъявляемым к современному ингаляционному препарату для достижения и поддержания контроля БА.

Рекомендуемая литература

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002.
- Barnes P.J. // Respir. Med. 2001. V. 95. Suppl. B. S12.
- Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
- Bateman E.D. et al. for the GOAL Investigators Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
- Boulet L.P. et al. // Can. Respir. J. 2004. V. 11. P. 123.
- Bousquet J., Dell'Anna C. // Expert Rev. Resp. Med. 2008. V. 2. P. 27.
- Dhillon S., Keating G.M. // Drugs. 2006. V. 66. P. 1475.
- Foster Summary of Product Characteristics. Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.com
- Huchon G. et al. // Respir. Med. 2009. V. 103. P. 41.
- Mariotti F. et al. // Eur. Resp. Congress 2008. Abstract book. Poster P649.
- Papi A. et al. // Allergy. 2007. V. 62. P. 1182.
- Papi A. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 682.
- Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
- Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 787. ●

Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганный гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

416 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.