

Условия для эффективной ингаляционной терапии бронхиальной астмы: лекарство – способ доставки – пациент

**Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Д.Ю. Кобзев,
Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова**

Бронхиальная астма (БА) на протяжении последних десятилетий остается нерешенной проблемой для клиницистов и ученых: несмотря на создание высокоэффективных лекарственных препаратов и инструментов контроля за течением БА, сохраняются на высоком уровне частота госпитализаций, потребление ресурсов здравоохранения и глобальное бремя заболевания [1–4].

В популяционном исследовании, проведенном в 2008 г. и включавшем более 3,5 тыс. пациентов с БА, было показано, что уровень контроля БА в европейских странах остается недостаточным: не достигают хорошего контроля БА 47% пациентов в Испании, 51% – во Франции и Великобритании, 67% – в Германии и Италии [5]. Плохо контролируемая БА ассоциируется с ухудшением качества жизни пациентов, увеличением числа обострений, а также потребности в неотложной помощи и визитах к врачу [6, 7]. Эти обстоятельства побуждают к усовершенствованию подходов к терапии БА. По образному выражению ученых, стремление к идеальному результату ведения больных БА можно сравнить с поисками святого Грааля [8].

Бронхиальная астма является вариабельным заболеванием, но вариабельность течения болезни не означает того, что параллельно изменениям в состоянии пациента должны следовать и изменения в терапии. Достижение хорошего долгосрочного контроля БА (редкие симптомы, отсутствие ограничений в активности, нормальная или почти нормальная функция легких, отсутствие обострений) требует многогранного подхода. Он включает идентификацию и ограничение влияния внешних факторов, которые могут вызвать бронхоконстрикцию, в некоторых случаях – аллергенспецифическую иммунотерапию, и, безусловно, необходимым компонентом лечения служит регулярное использование лекарственных препаратов для контроля БА [1].

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и гериатрии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Наталья Григорьевна Астафьева – профессор, зав. кафедрой.

Инна Валериевна Гамова – канд. мед. наук, доцент.

Денис Юрьевич Кобзев – канд. мед. наук.

Екатерина Николаевна Удовиченко – канд. мед. наук, ассистент.

Ирина Александровна Перфилова – ассистент.

Лекарственные препараты для контроля БА

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)

служат наиболее эффективными препаратами, позволяющими пациентам достигнуть хорошего уровня контроля БА. Во многих развитых странах ИГКС наряду с β_2 -агонистами быстрого действия являются лекарственными препаратами, которые выписываются больным БА наиболее часто [9].

В ходе многочисленных клинических исследований было продемонстрировано, что более благоприятные результаты дает комбинированная терапия ИГКС в сочетании с β_2 -агонистами **длительного действия (ДД)**. Добавление β_2 -агонистов ДД к ИГКС более эффективно, чем использование более высоких доз одних только ИГКС [11–14]. Многие врачи предпочитают начинать лечение БА именно с комбинированной терапии, и даже в педиатрии этот подход лидирует: в США 55% детей с БА легкого и среднетяжелого течения в качестве стартовой терапии получали фиксированную комбинацию **салметерола и флутиказона пропионата (С/ФП)** [15].

Назначать комбинацию ИГКС + β_2 -агонист ДД следует 2 раза в день. Как было показано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем пациентов в возрасте от 12 до 79 лет, назначение С/ФП при легкой персистирующей БА только один раз в день хотя и существенно улучшает показатели пиковой скорости выдоха, но не предотвращает развитие обострений так же эффективно, как прием ФП 2 раза в день [16]. Авторы этого исследования обращают внимание на необходимость регулярной поддерживающей терапии даже при легком течении БА.

Теоретической основой для использования комбинированной терапии стали исследования комплементарного взаимодействия ИГКС и β_2 -агонистов ДД на молекулярном и рецепторном уровнях. Было установлено, что ИГКС улучшают опосредованную β_2 -адренорецепторами передачу сигналов в легких, а β_2 -агонисты увеличивают транскрипцию генов под влиянием ИГКС. Это позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии и достигать оптимального контроля БА более низкими дозами ИГКС у большинства пациентов (одновременно уменьшая риск нежелательных явлений), а также существенно улучшить качество жизни больных и увеличить комплайнс [17, 18].

Определенным препятствием для широкого внедрения комбинированной терапии в клиническую практику стали сообщения о риске серьезных нежелательных явлений при применении β_2 -агонистов ДД [19–21]. Проведенный недавно крупный метаанализ 215 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, включавших суммарно более 106 тыс. пациентов с БА, подтвердил, что риск летального исхода повышен при монотерапии β_2 -агонистами ДД, однако при использовании β_2 -агонистов ДД с ИГКС этот риск снижается [22]. Применение фиксированной комбинации С/ФП не только не увеличивает риск астма-ассоциированной смерти (не зарегистрировано ни одного летального исхода), но и снижает риск тяжелых обострений [22]. В результате анализа риска неблагоприятных исходов при использовании β_2 -агонистов ДД были выработаны рекомендации, которые вошли во все международные и национальные руководства по ведению больных БА. Согласно этим рекомендациям β_2 -агонисты ДД не могут служить заменой ИГКС и применяться в качестве монотерапии, а должны использоваться только в комбинации с адекватными дозами ИГКС [1, 3]. Наилучшим образом этим требованиям соответствуют фиксированные комбинации (β_2 -агонист ДД и ИГКС в одном ингаляторе), которые гарантируют совместное использование с β_2 -агонистом ДД противоспазматического препарата и оптимизируют комплаинс благодаря большому удобству применения [23].

В последующем в коокрановском обзоре, включавшем семь контролируемых исследований (с участием 5935 взрослых людей и подростков с БА), не было выявлено существенных различий по риску серьезных нежелательных явлений при длительной терапии существующими комбинациями ИГКС и β_2 -агонистов ДД (С/ФП или формотерол/будесонид). Связанные с БА серьезные нежелательные явления были редкими, а о случаях смерти из-за БА сообщений не было [24]. Не было отмечено серьезных нежелательных явлений и при лечении 1116 взрослых и 156 детей с БА β_2 -агонистами ДД на фоне регулярного приема ИГКС [25].

Сочетанное применение ИГКС и β_2 -агонистов ДД по принципу “два препарата в одном ингаляторе” становится лидирующим направлением в лечении БА во всем мире [26, 27]. На фармацевтическом рынке сейчас зарегистрировано несколько комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов ДД. В настоящем обзоре внимание будет сфокусировано на **Серетиде**, представляющем собой комбинацию β_2 -агониста ДД **салметерола** и ИГКС **флутиказона пропионата**.

Эффективность и безопасность Серетиды были продемонстрированы в известном исследовании GOAL и других рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших более 4200 детей и взрослых с БА различной степени тяжести. В них было показано, что Серетид эффективнее, чем монотерапия каждым из компонентов, и по крайней мере столь же эффективен, как оба его компонента, применяемые одновременно, но в разных ингаляторах.

Комплементарность действия двух компонентов Серетиды определяется данными о механизмах их влияния. Имеется ряд доказательств, что ФП уменьшает десенситизацию и толерантность β_2 -адренорецепторов, а также усиливает их синтез в слизистой оболочке дыхательных путей.

Салметерол, в свою очередь, стимулирует (через механизм фосфорилирования) неактивный глюкокортикостероидный рецептор, в результате чего он становится более чувствительным к ИГКС.

Серетид назначают больным с различной тяжестью БА при сохранении симптомов заболевания, несмотря на проведение терапии ИГКС, а также в качестве стартовой терапии пациентам с персистирующей БА при ежедневном возникновении симптомов, у которых имеется необходимость в использовании ИГКС. Показана хорошая переносимость и высокая эффективность Серетиды у детей в возрасте от 4 лет [28].

Способы доставки

Серетид выпускается в виде **дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ)**, в котором в качестве пропеллента используется гидрофторалкан, а также в виде **порошкового ингалятора (ПИ) Мультидиск**. Разовая доза Серетиды в ПИ Мультидиск может содержать 50 мкг салметерола в комбинации со 100, 250 или 500 мкг ФП. Серетид ингалируют 2 раза в сутки с учетом индивидуально необходимой дозы ИГКС.

Разнообразие используемых ингаляционных устройств для лечения БА обусловлено тем, что на сегодняшний день не существует такого устройства, которое бы идеально подходило любому пациенту и не имело недостатков. На практике для конкретного пациента следует подбирать такой способ доставки, который обеспечит наилучшее достижение контроля БА и будет удобным для больного [29].

Депозиция аэрозоля, а значит, и лекарственного препарата в различных отделах дыхательных путей определяется свойствами аэрозоля (размер частиц, величина респираторной фракции и др.). Свойства аэрозоля, эффективность его продукции и доставки в дыхательные пути зависят от технических особенностей ингаляционной системы. На депозицию влияют также состояние дыхательных путей, дыхательный паттерн больного и свойства лекарственных компонентов. При использовании ДАИ важна координация вдоха с активацией ингалятора, причем до 80% пациентов испытывают сложности при использовании ДАИ [30].

В отличие от ДАИ принцип действия ПИ (Мультидиск) заключается в использовании активного вдоха пациента для создания аэрозоля, где действующее вещество находится в виде мельчайшей взвеси сухого порошка. Усилие вдоха заставляет субстанцию выйти из контейнера и пройти через устройство, где ее частицы размельчаются, становясь пригодными для ингаляции и проникновения в мелкие бронхи. При этом в легкие попадает 10–30% вещества. Порошковые ингаляторы в отличие от ДАИ вырабатывают равномерные, адекватные для ингаляции частицы, которые попадают в дыхательные пути со скоростью вдыхаемого воздуха, не изменяя своей формы или размера после эмиссии. Они аэродинамически более стабильны, чем образующие ДАИ частицы аэрозоля, их депозиция в ротоглотке меньше, а в легких – больше. Для оптимальной ингаляции из Мультидиска достаточно потока на вдохе ≥ 30 л/мин, что ниже, чем для ряда других ПИ, поэтому Мультидиск может использоваться даже у детей и пожилых людей.

Тестирование аэродинамической депозиции С/ФП из Мультидиска *in vitro* с помощью современных методов оценки эффективности ингаляционных устройств позволило высоко оценить технические характеристики данного ингалятора [31].

Терапевтическая активность лекарственного средства может изменяться в зависимости от применения его в виде той или иной лекарственной формы. При использовании различных вспомогательных веществ, технологических операций и ингаляционных устройств должны быть получены препараты, отвечающие требованиям фармакопеи, нормативной документации по содержанию действующего вещества, скорости его высвобождения и т.п. Если не учитывать перечисленных факторов, можно получить лекарственные препараты с недостаточной терапевтической активностью.

На основании новых методов анализа лекарственных препаратов и критериев оценки эффективности ингаляторов можно констатировать, что Серетид Мультидиск обеспечивает точность дозирования и оптимальное поступление препарата в легкие у разных групп пациентов. Это подтверждается с помощью современных систем изучения фармацевтических аэрозолей и корреляции их депозиции в естественных и модельных условиях (*in vivo* и *in vitro*) [33, 34].

При ингаляционном пути введения большое значение имеет размер частиц препарата: слишком крупные частицы (>5 мкм) осаждаются в ротоглотке, а слишком мелкие ($<0,5$ мкм) поступают в альвеолы или покидают легкие с выдыхаемым воздухом. Как в ротоглотке, так и в альвеолах препараты могут активно всасываться и, поступая в кровь, вызывать нежелательные явления. Кроме того, неоднородность размеров частиц создает технические проблемы для точного дозирования препарата. При разработке Мультидиска были успешно решены проблемы, возникающие при управлении процессами микрокристаллизации лекарственных компонентов. Важным достоинством Серетид Мультидиска является способность обеспечивать однородность состава при смешивании двух лекарственных субстанций. В Мультидиске кристаллы лекарственного средства подвергаются деструкции с образованием очень мелких частиц, из которых в последующем формируются микросферы оптимального для аэродинамики размера (<5 мкм). В ингаляторе происходит физическая агрегация салметерола и ФП, а для повторной микронизации не требуется значительных затрат энергии. При сканирующей электронной микроскопии отчетливо видно (рис. 1), что микронизированные частицы ФП и салметерола имеют размеры <5 мкм, а подавляющая часть ингалируемых через Мультидиск частиц комбинации ФП и салметерола имеет размеры не более 2 мкм [35]. Такая физическая ассоциация обеспечивает лучший синергизм двух компонентов лекарственных препаратов, одновременно доставляемых в клетки-мишени.

Роль пациента

Роль пациента в достижении контроля БА несомненна. Для оценки уровня контроля БА используются валидизиро-

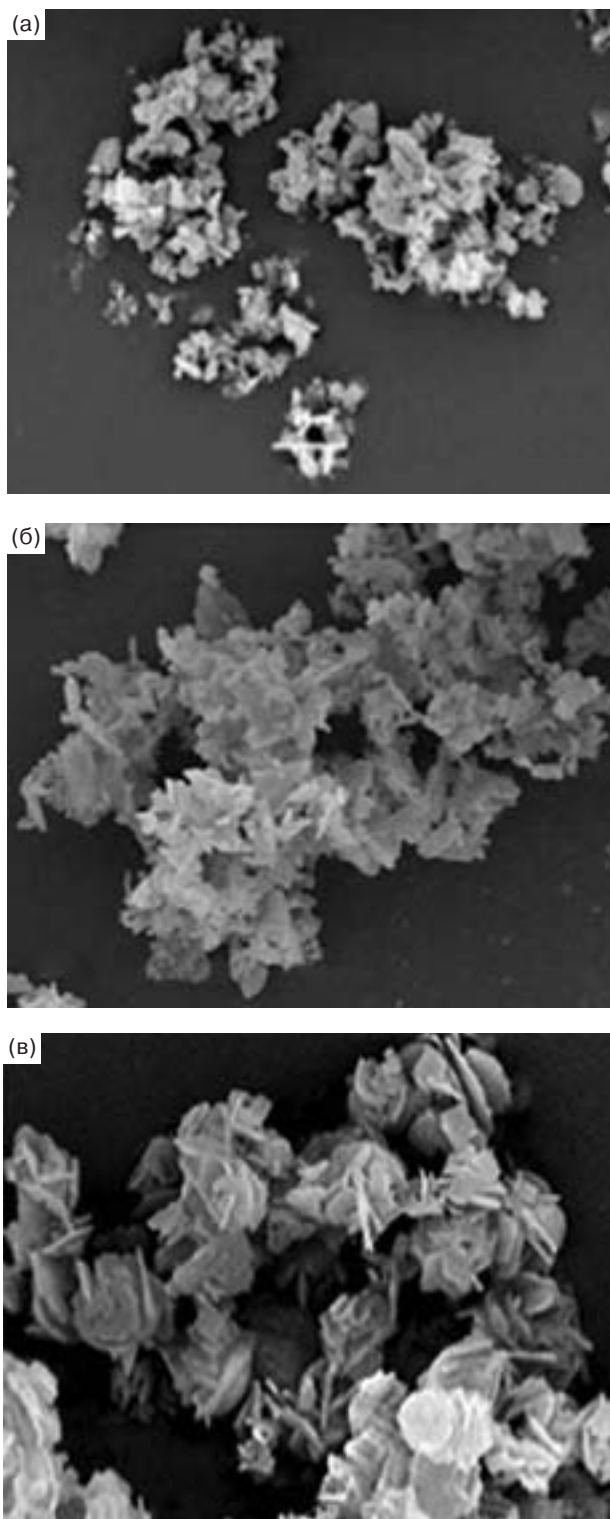


Рис. 1. Сканирующая электронная микрофотография ингалируемой субстанции: флутиказона пропионата (а), салметерола (б) и комбинации С/ФП (в). На рис. 1а и 1б масштаб линии равен 5 мкм; на рис. 1в – 2 мкм. (Из Pit-chayajittipong C. et al., 2009 [35].)

ванные вопросники. Такие распространенные инструменты, как тест по контролю БА (Asthma Control Test – ACT) и вопросник по контролю БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ),

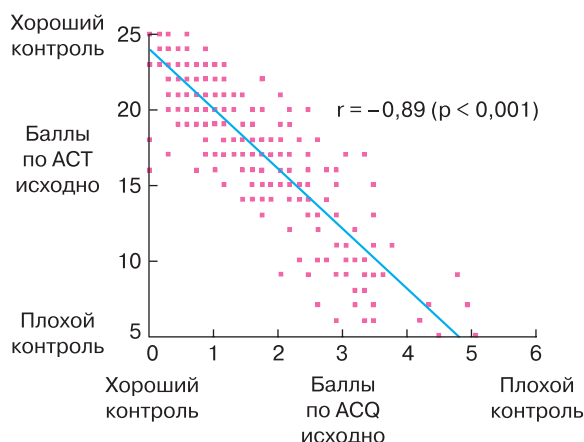


Рис. 2. Корреляция между шкалами вопросников АСТ и АСВ [36].

имеют очень высокую корреляцию ($r = -0,89$; $p < 0,001$; рис. 2) [36].

При использовании шкалы контроля БА (Asthma Control Score – ACS) у 4362 больных персистирующей БА было установлено, что наиболее значимыми факторами, ответственными за плохой контроль БА, являются курение, плохой комплайнс, неправильное использование ингаляционного устройства (более чем 20% пациентов использовали ингаляторы неправильно) [30].

С помощью обучения пациентов эти показатели могут быть значительно улучшены. Однако парадокс заключается в том, что и медперсонал не всегда справляется с объяснением правильной техники ингаляции. Оценка этих навыков у случайно выбранных врачей и медицинских сестер университетской клиники показала следующее. При максимальной оценке правильности использования ингалятора 9 баллов представители отделения терапии набрали 2,4 балла (ДАИ), 2,7 балла (Турбухалер) и 3,4 балла (Мультидиск), а персонал пульмонологического отделения – 4,1; 4,8 и 5,5 балла соответственно. Таким образом, наименьшие затруднения при обучении вызывало ингаляционное устройство Мультидиск [37].

Приверженность к терапии у больных БА может быть вариабельной, причем особые проблемы возникают у подростков и лиц молодого возраста [38]. В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что терапия комбинированным препаратом салметерол/флутиказона пропионат существенно увеличивает долю пациентов с высокой приверженностью к выполнению врачебных рекомендаций, и значительная часть пациентов достигает полного контроля БА [39].

Лечение ИГКС и β_2 -агонистами ДД приводит к лучшим долгосрочным результатам, улучшению функции легких, уменьшению симптомов болезни, потребности в бронхолитиках быстрого действия и гиперреактивности дыхательных путей [40]. Благодаря этому уменьшается тяжесть болезни и снижаются экономические затраты, связанные с БА [41, 42].

Существует лишь небольшое число исследований, касающихся выбора оптимального времени, последователь-

ности и степени уменьшения объема терапии при достижении контроля БА. В клинических руководствах и других публикациях имеются следующие рекомендации: если больной получал комбинацию ИГКС + β_2 -агонист ДД, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС в комбинированном препарате на 50%, продолжая лечение β_2 -агонистами ДД [43–45]. Мультидиск обеспечивает максимально простой переход на ступень вниз, так как он выпускается с разными дозами ИГКС при неизменной дозе β_2 -агониста ДД. При утрате контроля и необходимости увеличить объем терапии так же просто перейти на более высокую дозу ИГКС в комбинированном препарате [46]. Такой подход наиболее эффективен у подавляющего большинства взрослых пациентов с БА, и лишь у детей с определенным фенотипом БА в ряде случаев лучший ответ наблюдается при добавлении к ИГКС антилейкотриеновых препаратов [43, 46].

Высказывались сомнения по поводу эффективности комбинированной терапии и ответа на салметерол у пациентов с определенными генетическими полиморфизмами β_2 -адренорецепторов. Однако в клиническом исследовании, включавшем >500 пациентов, рандомизированных по генотипу Arg16Gly, не было получено доказательств, что ответ на салметерол зависит от этого полиморфизма [47].

Заключение

При лечении БА главной целью является достижение контроля у больных с разными формами заболевания. Для воздействия на симптомы БА, функцию внешнего дыхания, бронхиальную гиперреактивность, воспаление и для уменьшения риска обострений часто требуется комбинированная терапия. Ключевыми лекарствами при БА стали комбинации β_2 -агонистов ДД и ИГКС. Одним из таких препаратов является Серетид, содержащий в одном ингаляторе салметерол и флутиказона пропионат. Безопасность и эффективность длительного назначения фиксированных доз Серетид при БА детально изучены во многих клинических исследованиях.

Успех лечения определяется многими факторами, которые включают в себя фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов, способ доставки и тип ингаляционного устройства, а также индивидуальный ответ пациента на лекарственные препараты (лекарство – способ доставки – пациент). Серетид Мультидиск имеет широкую нишу использования при БА, поскольку позволяет легко обучать пациентов, характеризуется высокой воспроизводимостью дозы (которая практически не зависит от скорости вдоха в диапазоне 30–90 л/мин), а низкое внутреннее сопротивление устройства делает его пригодным для использования у особых групп пациентов, включая детей и пожилых. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн