

Современные комбинированные ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы

А. Б. Строк

Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва

Большое значение для клинической эффективности противоастматических средств имеет не только тяжесть заболевания, но также характеристика препарата и его лекарственной формы, доза, средства доставки. Немаловажными являются вопросы улучшения комплаентности пациентов («compliance» — степень выполнения пациентом врачебных рекомендаций), простоты использования назначаемых препаратов и снижения стоимости противоастматической терапии. В исследованиях было показано, что комплаентность при двукратном суточном применении ингаляционного препарата при бронхиальной астме (БА) составляет 71%, при трехкратном — снижается до 34%, а при четырехкратном — до 18% [1]. Поэтому, чем проще режим дозирования и чем активней препарат, тем эффективнее сотрудничество пациента с врачом и лучше результаты лечения.

Согласно современным рекомендациям по лечению БА, потребность в комбинированной терапии достаточно высока и возникает уже на второй ступени терапии, когда пациенты получают базисные средства — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или кромоны и нуждаются в дополнительном использовании бронхорасширяющих средств. С этой целью в настоящее время рекомендуется добавление β_2 -агонистов длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотерола фумаратом и сальметерола ксинафоатом. Соединение двух препаратов в одном ингаляторе (фиксированная комбинация) ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия облегчает пациенту выполнение назначений врача и потенциально улучшает комплаенс.

Положительными сторонами фиксированных ингаляционных препаратов ИГКС и длительно действующих бронходилататоров являются, во-первых, удобство для пациентов: отпадает необходимость одновременного использования двух ингаляторов или выбора по своему усмотрению бронхорасширяющих средств, отказываясь от ИГКС, возможность подбора оптимальных доз препаратов в зависимости от тяжести БА без изменения числа ингаляций в сутки. Немаловажное значение для использования комбинированных ингаляционных препаратов имеет и лучшее соотношение стоимость/эффективность.

Эффективность ингаляционных противоастматических средств во многом зависит от характеристик их средств доставки.

Существует четкая зависимость между легочной депозицией (депозиция — отложение препарата) и клиническим эффектом ингалятора [2]. Легочная депозиция при использовании различных систем доставки колеблется в очень широком диапазоне — от 4 до 60% от вводимой дозы.

Наиболее общепринятыми средствами доставки являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и порошковые ингаляторы (ПИ). 68-80% всех систем доставки приходится на ДАИ. Преимуществами использования ДАИ являются их удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость. Однако хорошо известны их недостатки: необходимость в координации вдоха и актуации ингалятора, высокая скорость аэрозоля, которая способствует значительной депозиции препарата на задней стенке глотки (около 80%), невысокая доля респираторной фракции (доля поступления частиц препарата размером ≤ 5 мкм из контейнера ингалятора после введения разовой дозы) — 30-40%. Величина респираторной фракции зависит от техники выполнения ингаляции и свойств пропеллента, используемого в ДАИ. Так, у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля при ингаляции легочная депозиция препарата почти втрое больше, чем у пациентов с неадекватной техникой использования ДАИ (18,6 против 7,2%). ДАИ с бесфреоновым наполнителем позволяет создавать частицы аэрозоля меньшего размера (например, размеры частиц ДАИ с беклометазоном-НФА и ДАИ с беклометазоном-Ф — 1,1 мкм и 3,5 мкм соответственно). В результате влияния этих факторов, чем тяжелее у больного протекает БА, тем менее эффективна терапия с помощью обычных ДАИ — только 20-40% больных могут воспроизвести правильную технику ингаляции при использовании этого типа ингаляторов.

В связи с этим более перспективны для клинической практики другие способы доставки — порошковые ингаляторы, которые не требуют от пациента координации движений во время ингаляции. Именно эта тех-

ника значительно совершенствуется в настоящее время и используется в создании комбинированных ингаляционных противоастматических препаратов. Существует уже несколько видов порошковых ингаляторов: **капсульные одно- или многодозовые** (препарат находится в желатиновых капсулах, которые помещают в ингалятор и перед использованием прокалывают — спинхалер, дискхалер, ротахалер), **мультидозовые резервуарного типа** (препарат содержится в резервуаре и перед ингаляцией требуется зарядка для высвобождения разовой дозы препарата - турбухалер, циклохалер, изихалер), **мультидозовые блистерные** (препарат содержится в блистерах на 60 разовых доз и перезарядки в процессе лечения не требуется — мультидиск или дискус).

В настоящее время в России представлены 2 комбинированных ингаляционных препарата — СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК (GlaxoSmithKline), содержащий в составе флутиказона пропионат и сальметерола ксинафоат в различных вариантах доз ИГКС — 100;250;500/50мкг, и СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР (AstraZeneca), содержащий в составе будесонид и формотерола fumarat — 80;160/4,5 мкг в одной дозе.

Расширенные клинические исследования по изучению безопасности и эффективности препаратов, вдыхаемых через турбухалер (будесонид/формотерол), дали высокую оценку именно этой системе доставки препарата. Турбухалер имеет ряд преимуществ перед другими видами ингаляторов, которые зависят от техники выполнения ингаляции, скорости выброса препарата, объемной скоростью вдоха, объемом респираторной фракции. Турбухалер не содержит пропеллент, как ДАИ, потому не раздражает дыхательные пути, не требует строгого соблюдения маневра координации вдоха, является резервуарным мультидозовым ингалятором, высвобождает стабильную дозу вдыхаемого препарата, защищен от влаги. При использовании турбухалера депозиция будесонида в нижние дыхательные пути больных БА детей и взрослых в 2 раза выше, чем при применении ДАИ со спейсером [3]. Последняя специальная разработка техники турбухалера, созданного для Симбикорта, обладает дополнительными характеристиками: имеет счетчик доз, оригинально устроенный мундштук, что делает его более удобным и простым в использовании. При сравнении Симбикорта турбухалера и Серетида дискаса было установлено, что объем респираторной фракции из Симбикорта составляет 50% от введенной дозы, тогда как в случае ингалирования Серетида — только 20% [4].

Клиническая фармакология комбинированных ингаляционных препаратов ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия

Основным преимуществом комбинированной терапии является повышение эффективности ИГКС на фоне приема бронходилататоров длительного действия

и возможность использования меньшей дозы глюкокортикостероида для адекватного контроля за течением БА (уровень доказательности А). Синергизм этих препаратов обусловлен комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Так ИГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов, а длительно действующие β_2 -агонисты активируют глюкокортикоидные рецепторы, повышая противовоспалительную активность ИГКС. Другим фактором, улучшающим контроль БА, является цитопротективный эффект β_2 -агонистов, что предотвращает обострения заболеваний, вызванных вирусной или бактериальной инфекцией.

Сравнение режима гибкого дозирования ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия с фиксированной комбинацией

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании сравнивалась эффективность гибкого режима дозирования будесонида в сочетании с формотеролом в отдельных ПИ и фиксированного комбинированного препарата — флутиказона пропионат/сальметерол [5]. В исследование были включены 211 больных среднетяжелой БА, у которых в течение предшествующего года имели место курсы пероральных глюкокортикостероидов и обращения за неотложной медицинской помощью, а ОФВ₁ составлял более 50% от должного. После вводного периода (3-6 недель) больные были рандомизированы на две группы, в которых назначалось лечение: будесонид 200 или 400 мкг+формотерол 12 мкг либо флутиказона пропионат/сальметерол в фиксированной дозе 1000/50 или 250/50 мкг. В обеих группах применяли исследуемые препараты дважды в день в течение 24 недель. При сохранении стабильного состояния и нормальной величины пиковой скорости выдоха (более 85% от должной) пациенты должны были принимать исследуемые препараты в обычной дозе. При снижении пиковой скорости выдоха до 85-65% от должной пациенты, получающие флутиказона пропионат/сальметерол, 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 недели. В группе больных, получавших свободную комбинацию будесонид+формотерол, наблюдалось меньшее число обострений БА, чем при приеме комбинированного препарата флутиказона пропионат/сальметерол в фиксированной дозе.

Влияние комбинированной терапии на циркадную вариабельность тонаса дыхательных путей

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было изучено влияние комбинации будесонид/формотерол, ингалируемого через тур-

бухалер, на циркадную вариабельность тонуса дыхательных путей и бронходилатацию в течение 24 часов при назначении 1 раз в сутки вечером [6]. Исследование проводилось на 20 больных с легкой и среднетяжелой БА. Средний возраст больных составил 36 лет (от 18 лет до 61 года), среднее значение $ОФВ_1$ составило 84% (от 54 до 115%). Применение будесонида/формотерола привело к значительной бронходилатации в течение 24-часового периода по сравнению с плацебо. Будесонид/формотерол ослаблял циркадные колебания просвета дыхательных путей по сравнению с плацебо.

Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций

В исследовании COSMOS (2143 пациента с БА в 246 центрах 16 стран – Италия, Франция, Великобритания, Германия – оценивалась эффективность будесонида/формотерола (СИМБИКОРТ) в качестве поддерживающей терапии и терапии по потребности в сравнении с поддерживающей терапией препаратом флутиказон/сальметерол (СЕРЕТИД) в сочетании с применением сальбутамола по потребности [7]. В исследовании принимали участие больные не моложе 12 лет, болеющие БА не менее 6 месяцев, получавшие 500 мкг и более будесонида или флутиказона (или 1000 мкг и более другого ИГКС) в течение как минимум 1 месяца до настоящего исследования, имеющие $ОФВ_1$ до приема тербуталина 40-90% от должного и как минимум одно тяжелое обострение длительностью более 2 недель в пределах 12 месяцев до включения в исследование. Потребность в препаратах составляла не менее 4 раз в течение 7 дней вводного периода. Критерием исключения было использование будесонида/формотерола или флутиказона/сальметерола в последние 3 месяца до исследования. Длительность исследования составила 12 месяцев. Подростки и взрослые с БА имели средние исходные значения величины $ОФВ_1$ 73% от должного, среднюю суточную дозу принимаемого ИГКС – 884 мкг/день (в пересчете на беклометазона дипропионат) и были рандомизированы в 2 сравниваемые группы лечения (будесонид/формотерол в дозе 160 мкг/4,5 мкг по 2 ингаляции в день в сочетании с дополнительным приемом будесонида/формотерола по потребности или флутиказона/сальметерола в дозе 250 мкг/50 мкг по 2 ингаляции в день с сальбутамолом по потребности; спустя 4 недели с учетом клинической картины дозы препаратов в обеих группах могли быть изменены). Оценивалось время до первого тяжелого обострения БА, приводящего к госпитализации либо обращению за неотложной медицинской помощью и к назначению пероральных глюкокортикостероидов более чем на 3 дня. Оценивали число и длительность тяжелых обострений и число дней приема пероральных глюкокортикостероидов.

Оба режима терапии привели к улучшению всех клинических показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем и хорошо переносились. Тем не менее, терапия будесонидом/формотеролом по сравнению с сальметеролом/флутиказоном в большей степени снизила риск тяжелых обострений БА, длительность лечения системными глюкокортикостероидами и продолжительность стационарного лечения. Больше число пациентов, получавших будесонид/формотерол, уменьшили поддерживающую дозу препарата к концу исследования.

В июле 2006 года в Journal of Allergy and Clinical Immunology были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Advair Diskus (флутиказон пропионат/сальметерол) компании GlaxoSmithKline. В испытании участвовали 88 пациентов (в возрасте 18 лет и старше) с БА средней степени тяжести. Они получали терапию Advair Diskus по 100/50 мкг 2 раза в день или флутиказона пропионат по 250 мкг дважды в сутки в течение 24 недель. Биопсия бронхов и бронхолегочный лаваж производились до начала лечения и после его завершения. У испытуемых, получавших оба режима терапии, интенсивность воспалительного процесса верхних дыхательных путей и выраженность клинических проявлений БА не различались. Комбинированный препарат Advair Diskus, содержащий низкую дозу флутиказона пропионата и пролонгированный β_2 -агонист сальметерол, не ухудшали течение БА.

Фармакоэкономические аспекты лечения БА комбинированными ингаляционными препаратами

В исследовании COSMOS, описанном выше, также был проведен анализ стоимости–эффективности комбинированного ингаляционного препарата будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) и будесонид/формотерол по потребности (режим SMART – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) с ингаляцией флутиказон/сальметерол (СЕРЕТИД) в сочетании с сальбутамолом (альбутерол) по потребности [7, 8]. Используемым критерием эффективности было число тяжелых обострений БА у пациента в год. Оценивали прямые и непрямые затраты на 1 пациента в год и стоимость тяжелого обострения БА, которого удалось избежать. Прямые затраты включали затраты на лечение и стоимость дней пребывания в стационаре и в отделениях неотложной терапии, визитов к специалистам или первичных посещений врача, других контактов, связанных со здоровьем. Косвенные затраты были также учтены. Оказалось, что лечение схемой SMART закончилось значительно меньшим количеством тяжелых обострений БА у пациента в год по сравнению с группой флутиказон/сальметерол с сальбутамолом по потребности (0,24 против 0,31; $p=0,0025$). Частота дополнительного использова-

ния препаратов по потребности была низкой в обеих группах. Было показано, что схема SMART обеспечивает сокращение числа тяжелых обострений БА в год у пациента и в сравнении со схемой флутиказон/сальметерол и салбутамол по потребности и более эффективна по стоимости лечения больных в Италии, Германии, Франции и Великобритании.

При изучении стоимости лечения различными препаратами исследования показали, что терапия комбинированным препаратом Симбикорт дешевле, чем каждым компонентом препарата по отдельности [9, 10]. При его использовании прямые и непрямы расходы на лечение одного пациента с БА в Германии, Нидерландах были значительно ниже по сравнению со стоимостью монотерапии флутиказоном-дискусом [9].

Применение фиксированных комбинированных препаратов при ХОБЛ

Длительно действующие β_2 -агонисты и ИГКС рекомендованы для лечения ХОБЛ. Сочетание этих препаратов в случае ХОБЛ применяется для того, чтобы облегчить приверженность режимам лечения и повысить эффективность. Была проведена оценка комбинированной терапии флутиказон/сальметерол в сравнении с плацебо либо с другими препаратами у взрослых пациентов с ХОБЛ. Мета-анализ 6 двойных слепых рандомизированных исследований на 4118 пациентах с использованием комбинаций флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол показал, что лечение комбинированными препаратами было эффективнее, чем лечение плацебо по таким параметрам, как среднее число обострений, качество жизни и легочная функция [11]. Лечение комбинацией флутиказон/сальметерол значительно не сокращало число обострений по сравнению с терапией любым из его составляющих (либо флутиказон, либо сальметерол). Комбинация будесонид/формотерол была более эффективна в снижении количества обострений по сравнению с формотеролом. Не было никаких существенных различий в назначении будесонида/формотерола в сравнении с будесонидом (по числу обострений). По сравнению с плацебо, терапия комбинацией ИГКС и β_2 -агониста длительного действия приводила к клинически значимым различиям в качестве жизни, симптомов и обострений ХОБЛ.

Перспективы

Поскольку БА — одновременно состояние и хроническое, и динамическое, план медикаментозной терапии должен учитывать возможные индивидуальные различия больных и возможные изменения с течением времени у одного и того же больного. Эра синтеза и внедрения ингаляционных глюкокортикостероидов в клиническую практику стала яркой меткой минувшего столетия. Однако новое время требует новых решений. И сегодня в лечении каждого больного БА врач руководствуется не только стремлением бороться с существующим недугом, но и желанием улучшить качество жизни больного путем осуществления контроля за течением БА, при минимально возможных побочных эффектах от проводимой терапии. Это становится возможным благодаря исследованиям новых ингаляционных стероидов, разработке форм доставки лекарственных средств в дыхательные пути, а также благодаря поиску оптимальных комбинаций бронходилататоров и ингаляционных стероидов.

В настоящее время проходит клинические испытания III фазы еще один комбинированный препарат для лечения БА и ХОБЛ Flutiform™ (флутиказон/формотерол), содержащий 10 мкг формотерола и 100 либо 250 мкг флутиказона. Одобрение Flutiform™ в FDA планируется во 2-й половине 2007 г., выпуск препарата — в 2009 г.

Таким образом, комбинированная терапия, основанная на синергизме и взаимодополнении лекарственных средств, продолжает служить надежной опорой для осуществления адекватного контроля над течением бронхиальной астмы.

Литература

1. Coutts J.A.P., Gibson N.A., Paton J.Y. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. Arch. Dis. Child. 1992, V.67, p.332-333.
2. Bateman. Controlling asthma. Presented at launch seretid., Berlin, 1999.
3. Woodcock. The rationale for Seretide. Presented at launch seretid, Berlin, 1999.
4. 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.
5. Kaik G. Et al. Annual ERS Congress.2002 (Poster)
6. 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.
7. Vogelmeier C. D'Urso A., Pauwels R., Merino J.M., Jaspal M., Boutet S., Naya I., Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option?/ Eur. Respir. J. 2005, V.26, p.819-828.
8. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. Pharmacoeconomics. 2006; V24 (7), p. 695-708.
9. Ericsson K., Bantje T., Huber R. et al. Simbicort Turbuhaler is more cost effective than Fluticasone Discus in the treatment of asthma. Am J. Respir. Crit. Care Med. -2001.-Vol.163, №5, P. A863;
10. O'Sullivan S., Akveld M., Burke C.M., Poulter L.W. Effect of Montelukast to Inhaled Fluticasone Propionate on Airway Inflammation. Am.J.Respir.Crit.Care Med.-2003.-Vol.167, p.745-750.)
11. Nannini L., Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004; .3, CD003794.