

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

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского

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

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, сохраняется высокий уровень частоты госпитализаций, потребления ресурсов здравоохранения и глобального бремени заболевания [1–4].

В популяционном исследовании, проведенном в 2008 г. и включавшем более 3,5 тысяч пациентов с БА, было показано, что уровень контроля данного заболевания 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 количества обострений, а также повышением 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].

БА является переменным заболеванием, но изменчивость течения болезни вовсе не означает, что параллельно изменениям в состоянии пациента должны следовать 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, а в некоторых случаях – аллергенспецифическую иммунотерапию, и, безусловно, необходимым компонентом лечения является регулярное использование лекарственных препаратов для контроля БА [1].

### Лекарственные препараты для контроля БА

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – наиболее эффективные препараты, позволяющие достигнуть хорошего уровня контроля БА. Во многих развитых странах ИГКС наряду с  $\beta_2$ -агонистами быстрого действия являются лекарственными препаратами, которые чаще всего выписывают больным БА [9].

В ходе многочисленных клинических исследований было продемонстрировано, что более благоприятные результаты дает комбинированная терапия ИГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДД). Добавление  $\beta_2$ -агонистов ДД к ИГКС эффективнее, чем использование более высоких доз 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+ $\beta_2$ -агонист ДД следует 2 раза в сутки. Как было показано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем пациентов в возрасте от 12 до 79 лет, назначение С/ФП при легкой персистирующей БА только один раз в сутки существенно улучшает показатели пиковой скорости выдоха, но в то же время не предотвращает развитие обострений так же эффективно, как прием ФП 2 раза в сутки [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  $\beta_2$ -агонистов ДД на молекулярном и рецепторном уровнях. Было установлено, что

ИГКС улучшают опосредованную  $\beta_2$ -адренорецепторами передачу сигналов в легких, а  $\beta_2$ -агонисты увеличивают транскрипцию генов под влиянием ИГКС. Это позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии и достигать оптимального контроля БА, применяя более низкие дозы ИГКС, у большинства пациентов (с одновременным уменьшением риска нежелательных явлений), а также существенно улучшить качество жизни больных и увеличить комплаенс [17, 18].

Определенным препятствием для широкого внедрения комбинированной терапии в клиническую практику стали сообщения о риске серьезных нежелательных явлений при применении  $\beta_2$ -агонистов ДД [19–21]. Проведенный недавно крупный мета-анализ 215 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, включавших суммарно более 106 тысяч пациентов с БА, подтвердил, что риск летального исхода повышен при монотерапии  $\beta_2$ -агонистами ДД, однако при одновременном использовании  $\beta_2$ -агонистов ДД с ИГКС этот риск снижается [22]. Применение фиксированной комбинации С/ФП не только не увеличивает риск астмассоциированной смерти (не зарегистрирован ни один летальный исход), но и снижает риск тяжелых обострений [22]. В результате анализа риска неблагоприятных исходов при использовании  $\beta_2$ -агонистов ДД были разработаны рекомендации, которые вошли во все международные и национальные руководства по ведению больных БА. Согласно этим рекомендациям  $\beta_2$ -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 ( $\beta_2$ -агонист ДД и ИГКС в одном ингаляторе), которые гарантируют совместное использование с  $\beta_2$ -агонистом ДД противовоспалительного препарата и оптимизируют комплаенс благодаря большому удобству применения [23].

В дальнейшем в Кокрановском обзоре, включавшем семь контролируемых исследований (с участием 5935 взрослых пациентов и подростков с БА), не были выявлены существенные различия относительно риска серьезных нежелательных явлений при длительной терапии существующими комбинациями ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД (С/ФП или формотерол/будесонид). Связанные с БА серьезные нежелательные явления встречались редко, кроме того, не было сообщений о случаях смерти вследствие БА [24]. Не отмечены серьезные нежелательные явления также при лечении 1116 взрослых и 156 детей с БА  $\beta_2$ -агонистами ДД на фоне регулярного приема ИГКС [25].

Сочетанное применение ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД по принципу «два препарата в одном ингаляторе» становится лидирующим направлением в лечении БА во всем мире [26, 27]. На фармацевтическом рынке сегодня зарегистрировано несколько комбинаций ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД. В настоящем обзоре внимание будет сфокусировано на Серетиде, представляющем собой комбинацию  $\beta_2$ -агониста ДД салметерола и ИГКС флутиказона пропионата.

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

Комплементарность действия двух компонентов Серетиды определяется данными о механизмах их влияния. Имеются доказательства того, что ФП уменьшает десенситизацию и толерантность  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также усиливает их синтез в слизистой оболочке дыхательных путей.

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

Серетид назначают больным с БА различной тяжести при сохранении симптомов заболевания, несмотря на проведение терапии ИГКС, а также в качестве стартовой терапии пациентам с персистирующей БА (при ежедневном возникновении симптомов), нуждающимся в использовании ИГКС. Доказана хорошая переносимость и высокая эффективность Серетиды у детей в возрасте старше 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) Дискус. Разовая доза Серетиды в ПИ Дискус может содержать 50 мкг салметерола в комбинации со 100, 250 или 500 мкг ФП. Серетид ингалируют 2 раза в сутки с учетом индивидуальной дозы ИГКС.

Разнообразие используемых ингаляционных устройств для лечения БА обусловлено тем, что на сегодняшний день не существует такого устройства, которое бы идеально подходило каждому 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 (Дискус) заключается в использовании активного вдоха пациента

для создания аэрозоля, в котором 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 образуемые ДАИ частицы аэрозоля, их депозиция в ротоглотке меньше, а в легких – больше. Для оптимальной ингаляции из Дискаса достаточно потока на вдохе >30 л/мин, что ниже, чем для ряда других ПИ, поэтому Дискас может использоваться даже у детей и пожилых людей.

Тестирование аэродинамической депозиции С/ФП из Дискаса *in vitro* с помощью современных методов оценки эффективности ингаляционных устройств позволило высоко оценить технические характеристики этого 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, соответствующие требованиям фармакопеи, нормативной документации по содержанию действующего вещества, скорости его высвобождения и т.п. Если не учитывать перечисленные факторы, можно получить лекарственные препараты с недостаточной терапевтической активностью.

На основании новых методов анализа лекарственных препаратов и критериев оценки эффективности ингаляторов можно констатировать, что Серетид Дискас 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,

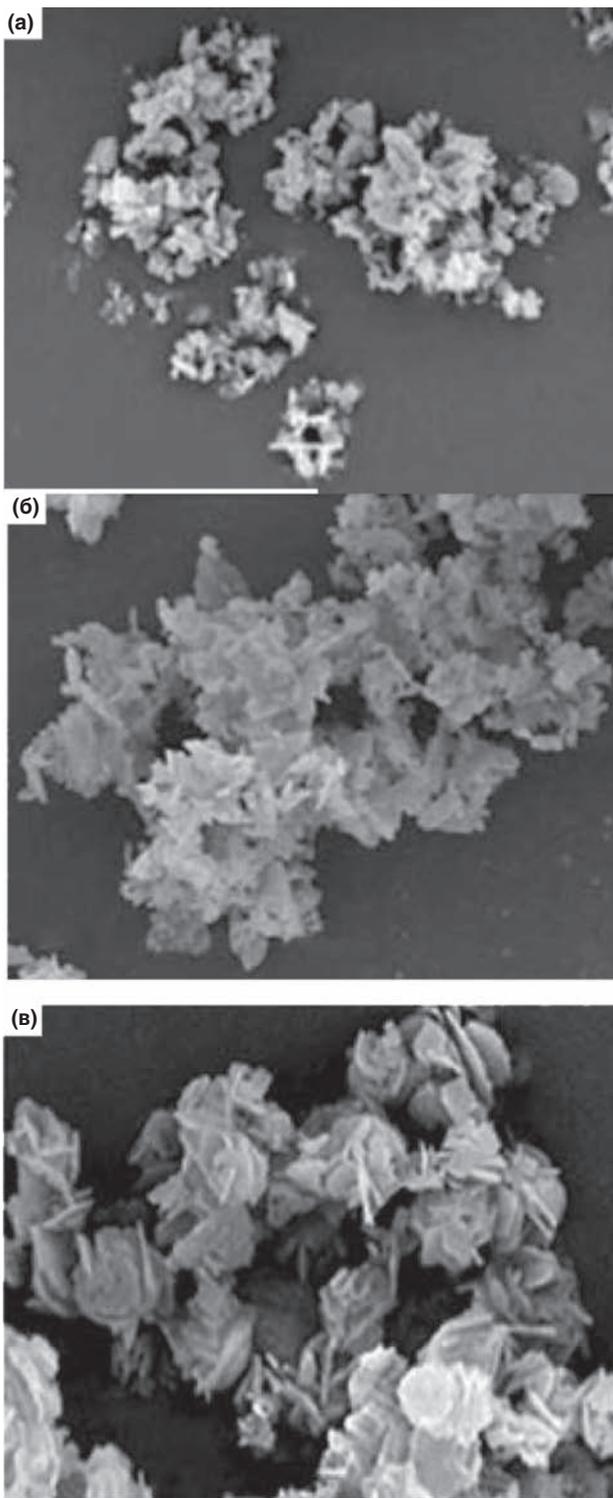


Рис. 1. Сканирующая электронная микрофотография ингалируемой субстанции: ФП (а), С (б) и комбинации С/ФП (в)

Примечания: на рис. 1а и 1б масштаб линии равен 5 мкм; на рис. 1в – 2 мкм [35].

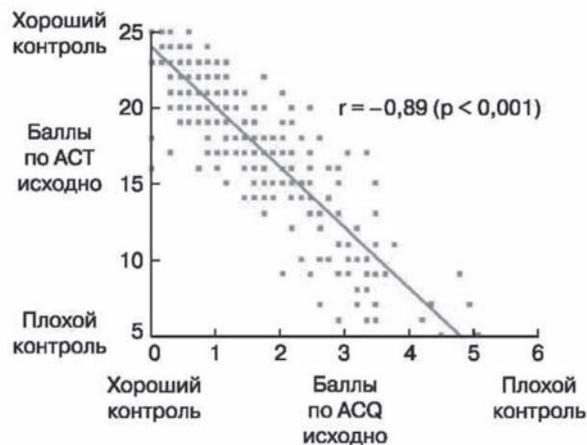


Рис. 2. Корреляция между шкалами вопросников АСТ и АСВ [36]

поступая в кровь, вызывать нежелательные явления. Кроме того, неоднородность размеров частиц создает технические проблемы для точного дозирования препарата. При разработке Дискаса были успешно решены проблемы, возникающие при управлении процессами микрокристаллизации лекарственных компонентов. Важным преимуществом Серетид Дискаса является способность обеспечивать однородность состава при смешивании двух лекарственных субстанций. В Дискасе кристаллы лекарственного средства подвергаются деструкции с образованием очень мелких частиц, из которых в дальнейшем формируются микросферы оптимального для аэродинамики размера (<5 мкм). В ингаляторе происходит физическая агрегация салметерола и ФП, а для повторной микронизации не требуются значительные затраты энергии. При сканирующей электронной микроскопии (рис. 1) отчетливо видно, что микронизированные частицы ФП и салметерола имеют размер <5 мкм, а подавляющее большинство ингалируемых через Дискас частиц комбинации ФП и салметерола имеют размер не более 2 мкм [35]. Такая физическая ассоциация обеспечивает наилучший 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 валидированные вопросники. Такие распространенные инструменты, как тест по контролю БА (Asthma Control Test – АСТ) и вопросник по контролю БА (Asthma Control Questionnaire – АСQ), имеют очень высокую корреляцию ( $r=-0,89$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 2) [36]. При использовании шкалы контроля БА (Asthma Control Score – АСS) у 4362 больных персистирующей БА было установлено, что наиболее значимыми факторами, ответственными за плохой контроль БА, являются курение, плохой комплаенс, неправильное использование ингаляционного устройства (более 20 % пациентов) [30].

Благодаря обучению пациентов эти показатели могут быть значительно улучшены. Однако парадокс заключается в том, что и медперсонал не всегда может обучить технике 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 (Дискас), а персонал пульмонологического отделения – 4,1, 4,8 и 5,5 балла соответственно. Таким образом, наименьшие затруднения при обучении вызывало ингаляционное устройство Дискас [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 продемонстрировано, что терапия комбинированным препаратом С/ФП существенно увеличивает долю пациентов с высокой приверженностью к выполнению врачебных

рекомендаций, при этом значительная часть пациентов достигает полного контроля БА [39].

Лечение ИГКС и  $\beta_2$ -агонистами ДД приводит к лучшим долгосрочным результатам, улучшению функции легких, уменьшению симптомов болезни, снижению 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 небольшое количество исследований, касающихся выбора оптимального времени, последовательности и степени уменьшения объема терапии при достижении контроля БА. Клинические руководства и другие публикации содержат следующие рекомендации: если больной получал комбинацию ИГКС+ $\beta_2$ -агонист ДД, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС в комбинированном препарате на 50 %, продолжая лечение  $\beta_2$ -агонистами ДД [43–45]. Дискас обеспечивает максимально простой переход на ступень вниз, поскольку он выпускается с разными дозами ИГКС при неизменной дозе  $\beta_2$ -агониста ДД. В случае утраты 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  $\beta_2$ -адренорецепторов. Однако в клиническом исследовании, включавшем более 500 пациентов, рандомизированных по генотипу Arg16Gly, не были получены доказательства того, что ответ на салметерол зависит от этого полиморфизма [47].

#### Заключение

При лечении БА главной целью является достижение контроля заболевания у больных с разными его формами. Для воздействия на симптомы БА, функцию внешнего дыхания, бронхиальную гиперреактивность, воспаление и для уменьшения риска обострений часто необходимо применение комбинированной терапии. Ключевыми лекарствами при БА стали комбинации  $\beta_2$ -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 фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов, способ доставки и тип ингаляционного устройства, а также индивидуальный ответ пациента на лекарственные препараты (лекарство – способ доставки – пациент). Серетид Дискас широко используется при БА благодаря высокой

воспроизводимости дозы (которая практически не зависит от скорости вдоха в диапазоне 30–90 л/мин) и возможности легко обучить пациентов правильно использовать ингалятор. Кроме того, низкое внутреннее сопротивление устройства делает его пригодным для использования у особых групп пациентов, включая детей и пожилых людей.

### Литература

1. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009/www.ginasthma.org.
2. The state of asthma in America: Asthma in America survey. – Accessed February 9, 2009.
3. Респираторная медицина: Руководство в 2 томах / Под ред. А.Г. Чучалина, 2007.
4. Kuehn B.M. // JAMA. – 2009. – Vol. 301 (4). – P. 365–366.
5. Demoly et al. // Eur. Respir. Rev. – 2010.
6. Ягудина Р.И. и соавт. Фармакоэкономика // 2010. – № 1. – С. 40–46.
7. Fritscher L., Chapman K.R. // J. Med. Econ. – 2008. – Vol. 11 (3). – P. 555–570.
8. Gembucy M.A. et al. // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – P. 1090–1104.
9. Bianchi M., Clavenna A., Bonati M. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 66 (9). – P. 929–936.
10. Xu J. et al. // J. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 50 (10). – P. 1118–1127.
11. Gappa M. et al. // Pediatr. Pulmonol. – 2009. – Vol. 44 (11). – P. 1132–1142.
12. De Blic J. et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2009. – Vol. 20 (8). – P. 763–771.
13. Renzi P.M. et al. // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104 (4). – P. 510–517.
14. Aalbers R. // Clin. Drug Investig. – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 439–451.
15. Friedman H.S. et al. // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31 (5). – P. 1056–1063.
16. Chuchalin A., Jacques L., Frith L. // Clin. Drug Investig. – 2008. – Vol. 28 (3). – P. 169–181.
17. Frois C. et al. // Clin. Ther. – 2009. – Vol. 31 (12). – P. 2779–2803.
18. Delea T.E. et al. // Allergy Asthma Proc. – 2010. – Vol. 31 (3). – P. 211–218.
19. Salpeter S.R., Wall A.J., Buckley N.S. // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123 (4). – P. 322–328.
20. Beasley R. et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9743). – P. 750–751.
21. Bateman E. et al. // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – P. 33–42.
22. Weatherall M. et al. // Thorax. – 2010. – Vol. 65 (1). – P. 39–43.
23. Hirst C. et al. // J. Asthma. – 2010. – Vol. 47 (4). – P. 439–446.
24. Cates C.J., Lasserson T.J. // Sao Paulo Med. J. – 2010. – Vol. 128 (5). – P. 310–311.
25. Cates C.J., Lasserson T.J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009, Oct 7; (4). – CD007695.
26. Kuna P. // Clin. Drug Investig. – 2010. – Vol. 30 (9). – P. 565–579.
27. Postma D.S., O'Byrne P.M., Pedersen S. // Chest. – 2010 Nov. 18.
28. Carroll W.D. et al. // Pediatr. Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 21 (2 Pt 1). – P. 336–344.
29. Borgström L., Asking L. // Int. J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59 (12). – P. 1488–1495.
30. Molimard M., Le Gros V. // J. Asthma. – 2008. – Vol. 45 (2). – P. 109–113.
31. Taki M. et al. // Int. J. Pharm. – 2010. – Vol. 388 (1–2). – P. 40–51.
32. Kumon M. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 40 (1). – P. 16–24.
33. Rostami A.A. // Inhal Toxicol. – 2009. – Vol. 21 (4). – P. 262–290.
34. Byron P.R. et al. // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. – 2010. – Vol. 23 (Suppl. 2). – S59–69.
35. Pichayajittipong C., Shur J., Price R. // Pharmaceutical Research. – 2009. – Vol. 26, № 12. – P. 2657–2666.
36. Schatz M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006.
37. Grydeland T.B., Methlie P., Bakke P.S. // Tidsskr Nor Laegeforen. – 2006. – Vol. 126 (3). – P. 312–314.
38. Gruchalla R.S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124 (2). – P. 213–221.
39. Ulrik C.S. et al. // Clin. Respir. J. – 2009. – Vol. 3 (3). – P. 161–168.
40. Chanez P. et al. // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104 (8). – P. 1101–1109.
41. Tohda Y. et al. // Yakugaku Zasshi. – 2010. – Vol. 130 (4). – P. 593–603.
42. Ягудина Р.И. и соавт. // Фармакоэкономика. – 2010. – № 1. – С. 40–46.
43. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, August 2007. (NIH publication no. 07-4051.) (Accessed February 9, 2009).
44. Hagiwara M. et al. // Allergy Asthma Proc. – 2010. – Vol. 31 (3). – P. 203–210.
45. Christopher H. Fanta M.D. Asthma // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1002–1014.
46. Lemanske R.F. Jr et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362 (11). – P. 975–985.
47. Bleecker E.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181 (7). – P. 676–687.

Статья была впервые опубликована в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 2011, № 2. Публикуется при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн». SRTD/10/UA/21.10.2011/5506

\*\*\*