

Новые подходы к терапии бронхиальной астмы

На сегодняшний день не возникает сомнений, что главной задачей терапии бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание клинического контроля над ее симптомами.

Впервые облегчение симптомов БА было достигнуто, когда был отмечен бронходилатирующий эффект адреналина и изопреналина. Применение системных кортикостероидов дало возможность контролировать основное звено патогенеза БА, приводящее к обструкции, — воспаление. В дальнейшем было отмечено, что эффект от терапии кортикостероидами значительно возрастает при их доставке непосредственно в бронхиальное дерево. Для этих целей были созданы первые образцы небулайзеров. Следующим важным шагом на пути достижения контроля БА стали персональные ингаляторы, которые позволили пациентам контролировать заболевание самостоятельно, без обращения к врачу.

Важным этапом в развитии антиастматической терапии стало использование бронходилататоров длительного действия (LABA), а также их применение в виде фиксированных комбинаций с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Современный подход к терапии БА подразумевает известный всем ступенчатый алгоритм (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA, 2011). Врачу рекомендуются альтернативные варианты терапии для назначения на разных ступенях. Эффективность каждого варианта терапии на каждой ступени имеет одинаковую степень доказательности — А.

Безусловно, подход к выбору терапии у каждого пациента в рамках одной ступени должен быть индивидуальным. При этом стоит учитывать следующие факторы.

1. Приверженность терапии — комплаенс. Есть данные, что терапия в режиме одного ингалятора более предпочтительна. Однако такой вариант при лечении доступными в Украине препаратами усложняет титрование дозы

в меньшую сторону и не всегда позволяет сделать «step down» с отменой бронходилататоров длительного действия.

2. Выбор ингалятора (сухопорошковый или аэрозольный). Часто предпочтение отдается аэрозольным ингаляторам лишь потому, что уровень бронхиальной обструкции не позволяет пользоваться сухопорошковыми.

3. Важным моментом является оценка возможности пациента правильно использовать ингалятор. Иногда пациент не в состоянии получать адекватное лечение фиксированной комбинацией лишь потому, что не может правильно использовать свой аэрозольный ингалятор или не в состоянии генерировать достаточную силу вдоха для использования сухопорошкового аналога.

На сегодняшний день в арсенале специалиста достаточно современных препаратов, позволяющих контролировать течение БА. Тем не менее, многие пациенты по-прежнему обращаются к врачу с жалобами на обострение заболевания. Есть ряд причин, способствующих этому. Отсутствие приверженности пациентов терапии — первая из них. На комбинированной терапии комплаенс менее вероятен, чем на монотерапии. Устраненная под влиянием LABA обструкция позволяет пациенту чувствовать себя здоровым, и он нередко прекращает терапию до того, как проходит воспаление под действием ИГКС. Более чем 30-летний обзор литературы (M. Cochrane et al., 2000) свидетельствует о том, что в среднем пациенты не долечиваются минимум 69 % дней из назначенных. А ряд других — на 33 % дней перелечиваются из-за не сделанного вовремя «step down».

Некоторые пациенты для облегчения симптомов используют лишь бронходилататоры короткого действия, игнорируя базисную терапию ИГКС. Высокая стоимость доступной базисной терапии сухопорошковыми ингаляторами заставляет делать выбор в сторону более дешевых аэрозольных, действующее вещество которых не всегда удовлетворяет терапевтическую потребность.

Есть категория пациентов, которые используют комбинированные препараты тогда, когда в них уже нет необходимости. Присутствует понятие «перелеченность пациентов», при этом «step down» не рекомендуется вовремя или его выполнение не контролируется. По данным европейских исследований 33 % больных астмой используют ИГКС, из них 67 % — преимущественно фиксированные комбинации ИГКС + LABA (Kassenärztliche Vereinigung, 2008). При этом минимум 31 % пациентов с БА используют комбинированную терапию тогда, когда она им уже не показана.

Очень часто, достигнув облегчения своего состояния, пациенты и вовсе прекращают терапию, используя лишь бронходилататоры короткого действия по потребности.

С целью изучения соблюдения пациентами назначенной терапии в 12 госпиталях Китая с февраля по октябрь 2012 года проводилось 24-недельное проспективное мультицентровое телефонное продленное исследование (Q. Ma, C. Wang, Q. Zhang, 2012). В нем принимали участие 1278 взрослых (средний возраст — $46,9 \pm 12,5$ года; большинство пациентов женщины — 56,3 %) и 310 детей (средний возраст — $6,8 \pm 2,8$ года; 53,9 % — девочки). Были получены следующие результаты:

- 37,6 % пациентов соблюдали терапию;
- 62,4 % пациентов прекратили терапию до 24 недель.

Данные, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о том, что отсутствие эффекта от препаратов является более частой причиной отказа от терапии, чем их стоимость или достижение контроля над симптомами.

Среди возможных причин неэффективности назначенного лечения особого внимания заслуживает вопрос правильного использования ингалятора, который является принципиально важным для успешной ингаляционной терапии. На сегодняшний день эксперты ведущих мировых организаций все больше склонны к мнению, что причина неконтролируемой БА заключается, прежде всего, не в действующем веществе, а в ингаляторе, который это вещество доставляет. Более того, группа специалистов под названием «Команда по усовершенствованию техники ингаляций» (ADMIT), представленная ведущими экспертами в области астмологии (G. K. Crompton, P. J. Barnes, C. J. Corrigan, L. Corbetta, R. Dekhuijzen, J. C. Dubus, T. Hausen, F. Lavorini,

M. L. Levy), доказали, что каждый второй пациент не в состоянии использовать выписанный ему ингалятор правильно.

Существует ряд ошибок, допускаемых пациентами, которые критически сказываются на эффективности терапии (G. Crompton et al., 1982):

- 24,6 % пациентов запускают ингалятор до вдоха;
- 24,2 % — окончательно запускают ингалятор во время задержки дыхания;
- 18,6 % — запускают ингалятор в конце выдоха;
- 12,1 % — вдыхают через рот, выдыхают через нос;
- 7,9 % — получают несколько доз во время одной ингаляции;
- 7,0 % — запускают ингаляцию после вдоха.

Очевидно, что минимум каждая 5-я ингаляция является неэффективной хотя бы по одному из критериев, и на практике 54 % пациентов не в состоянии использовать свой ингалятор правильно. Другими словами, пациент часто не получает достаточной дозы действующего вещества, расценивает терапию как неэффективную и повторно обращается к врачу. На этом этапе не всегда соблюдаются рекомендации GINA и приказа МЗ Украины № 128. Речь идет о проверке правильности использования ингалятора, прежде чем пересматривать терапию. Перед тем как делать «step up», врачу следует убедиться, что пациент в состоянии использовать ингалятор правильно, и он ему подходит.

В свете всего вышеперечисленного, все большее количество специалистов склоняется к мнению, что современный, удобный ингалятор в состоянии решить вопрос правильного использования. Сухопорошковые ингаляторы (DPI — dry powder inhalers) имеют как экологические, так и терапевтические преимущества перед традиционными дозированными аэрозольными ингаляторами под давлением (pMDI — pressurized metered dose inhalers).

Принципиальным различием, влияющим на клинический эффект, является собственное сопротивление. В отличие от pMDI, DPI аналоги требуют от пациентов определенной скорости инспираторного потока для генерирования аэрозоля из резервуара с лекарственным препаратом. Поскольку лицам с обструктивными заболеваниями легких приходится преодолевать более

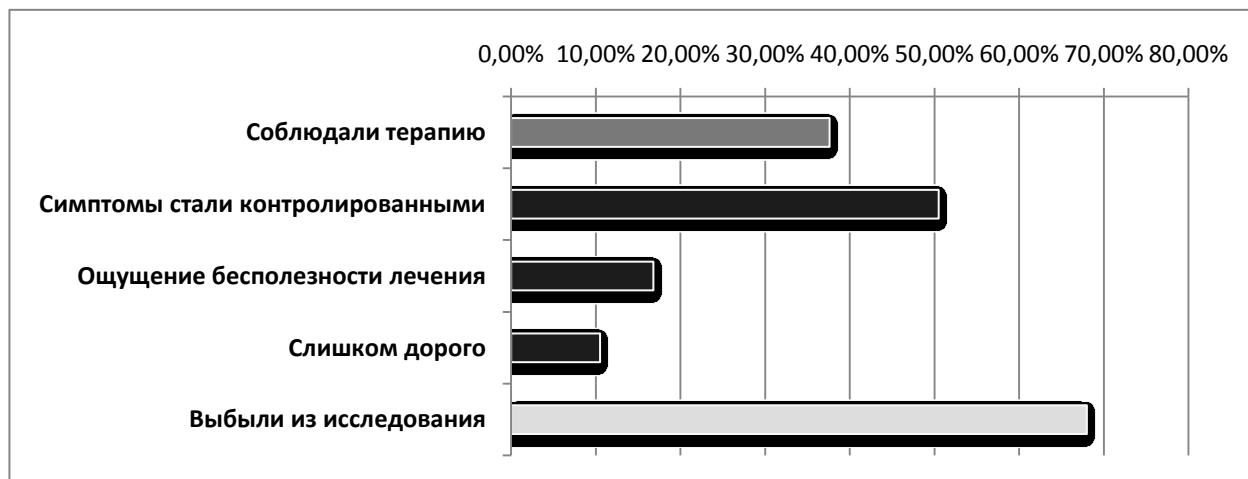


Рис. 1. Причины несоблюдения терапии больными БА

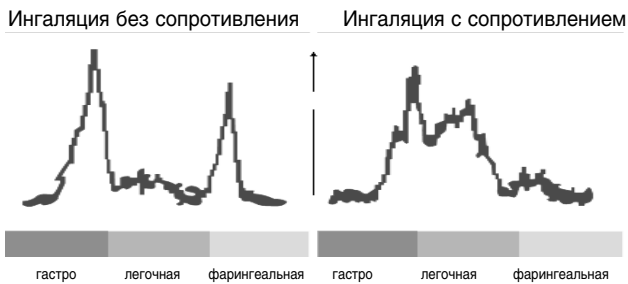


Рис. 2. Разница в депозиции между сухопорошковым и аэрозольным ингаляторами

сильное сопротивление дыхательных путей во время вдоха, можно предположить, что устройства с низким собственным сопротивлением более удобны в эксплуатации и, следовательно, более эффективны для этих пациентов.

Однако было установлено, что низкое сопротивление рМДИ обуславливает преобладание фарингеальной и гастральной депозиции над легочной (рис. 2). Это объясняется многими факторами, в том числе сложностью синхронизации вдоха с нажатием, а также разностью скорости воздушных потоков, которые генерирует аэрозольный ингалятор (120 км/ч) и которые может развивать пациент при вдохе (60 км/ч).

Очевидно, что предпочтение стоит отдавать DPI. Однако их назначение порой усложняется уровнем бронхиальной обструкции, который не позволяет пользоваться ингаляторами со средним и высоким сопротивлением. Новолайзер® же характеризуется низким сопротивлением, самым низким из всех DPI. Кроме того, в DPI с высоким собственным сопротивлением, таких как Изихалер® или Турбухалер®, при повышении скорости потока воздуха возникает большое падение давления внутри устройства во время ингаляции, что может привести к нестабильности доз. В приборах со средним или низким собственным сопротивлением, таких как Новолайзер®, при более высоких скоростях потока наблюдается только плавное падение давления.

В одном из исследований (U. Munzel et al., 2005) оценивался такой параметр, как FPD (fine particle dose) — доза респираторных частиц, представляющая собой количество

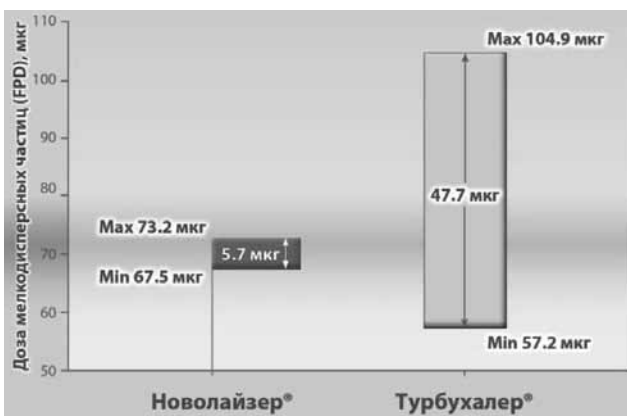


Рис. 3. Колебание дозы респираторных частиц будесонида, доставляемого с помощью различных сухопорошковых ингаляторов (U. Munzel a, K. Marschall a, B. Fyrnys b and M. Wedel and M. Wedel)

действующего вещества, которое окажет терапевтический эффект при достижении органов-мишеней (рис. 3). Оценку проводили методом радиоактивной сцинтиграфии, вдыхаемый будесонид метили радиоактивным йодом.

Результатом стало доказательство того, что при использовании Новолайзера® диапазон колебания терапевтически эффективной дозы является небольшим и минимально зависит от инспираторного эффекта. Приведенные данные свидетельствуют о том, что стабильная депозиция позволяет улучшить контроль симптомов БА, уменьшить риск нежелательных явлений от излишне высокой дозы препарата и, таким образом, сделать терапевтический эффект более прогнозируемым у каждого конкретного пациента.

Мнение зарубежных ученых было успешно подтверждено постмаркетинговым исследованием, проведенным в Украине на различных клинических базах.

Главным исследовательским центром выступил Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского (Ю. І. Фещенко, Л. О Яшина та співавт., 2011).

В исследовании приняли участие 40 больных БА, среди них — 28 женщин и 12 мужчин в возрасте от 21 до 83 лет (в среднем $50,7 \pm 2,4$ года), с длительностью БА $9,5 \pm 0,9$ года, средний бал АКТ (астма контроль тест) — 16,1. Половина пациентов ранее и в течение 3 последних месяцев перед включением в исследование принимали различные препараты ИГКС, в том числе в виде фиксированных комбинаций с LABA (беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат/сальметерол, будесонид/формотерол), имели опыт использования различных DPI. Остальные участники до исследования использовали только бронхолитики короткого действия (в рМДИ) по потребности, т. е. были стероид-наивными. Исходя из этого, пациенты были разделены на две группы — стероид-наивные и принимавшие ИГКС, по 20 человек в каждой. Всем пациентам был назначен Новолайзер® с будесонидом в режиме единого ингалятора в дозах, соответствующих тяжести их заболевания. Предыдущий ингалятор был отменен.

В подгруппе исходно стероид-наивных больных через 4 недели лечения 45 % больных набрали более 20 АКТ баллов, т. е. хорошо контролировали свое заболевание, через 3 месяца их количество увеличилось до 80 %.

В подгруппе ранее принимавших ИГКС больных через 4 недели 55 % пациентов отмечали хороший контроль, а через 3 месяца — 70 %; 15 % набрали по 25 баллов — достигли полного контроля БА (рис. 4).

В данном исследовании, наряду с объективными признаками улучшения контроля БА, проводилась субъективная оценка эффективности терапии врачами и пациентами, а также оценка простоты, надежности и удобства использования ингалятора Новолайзер® пациентами.

К преимуществам использования ингалятора Новолайзер® относятся механизмы обратной связи, обеспечивающие дополнительные удобства как для врача, так и для пациента:

- наличие счетчика доз дает возможность контролировать соблюдение терапии пациентом и количество

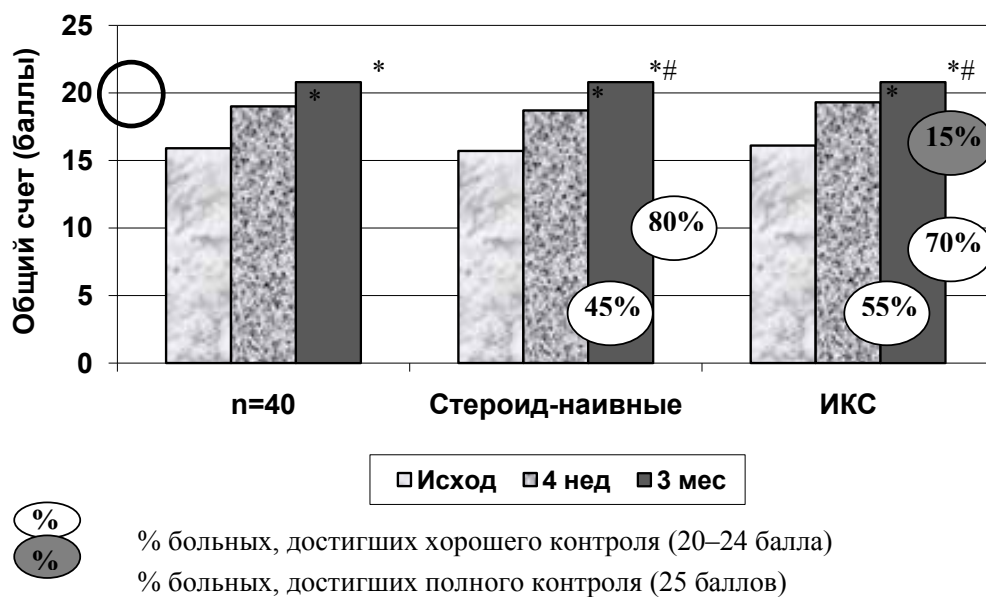


Рис. 4. Влияние будесонида на динамику общего счета АКТ (Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина та співавт., 2011)

Примечание: * – $p < 0,05$ (относительно исходного уровня), # – $p < 0,05$ (4 недели – 3 месяца).

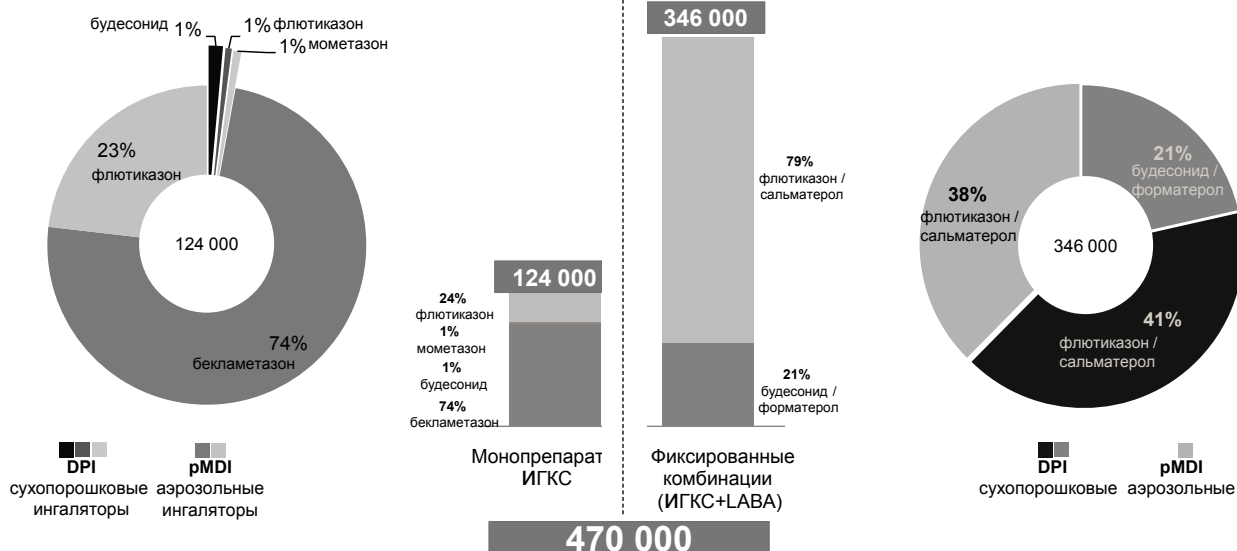


Рис. 5. Использование ингаляторов в Украине (адаптировано из PharmXplorer, MAT12'2013)

оставшихся доз, которое пациенту необходимо знать для своевременного приобретения следующего картриджа;

- щелчок после каждой ингаляции будет свидетельствовать о том, что необходимая доза вещества достигла органов-мишеней и ингаляция произведена успешно;
- смена цветового индикатора показывает, что ингалятор готов к использованию. Изменение зеленого цвета на красный также свидетельствует об успешной ингаляции.

Еще одно постмаркетинговое исследование эффективности, переносимости и удобства использования мультидозового порошкового ингалятора Новолайзер® с будесонидом с участием 3057 пациентов, проведенное в Германии, обнаружило доказательства улучшения комплаенса более чем у 80 % пациентов. Столь высокий уровень приверженности терапии обусловлен всеми вышеперечисленными преимуществами ингалятора.

Несмотря на доказанную эффективность сухопорошковых ингаляторов, более половины (54 %) пациентов

в Украине все еще используют аэрозольные аналоги (рис. 5). Это доказывает, что для внедрения в практику даже самых эффективных методик необходимо время, что обусловлено постепенно возрастающим доверием врачей и пациентов к новому ингалятору.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что на данном этапе задачей клиницистов является проведение дальнейших наблюдений с целью определения категорий пациентов, у которых показано использование мультидозового порошкового ингалятора Новолайзер®, разработка оптимальных схем лечения и проведение разъяснительной работы среди пациентов о преимуществах его использования. Результатом этого станет повышение приверженности пациентов к лечению и в перспективе – эффективности лечения БА в целом.

Материал предоставлен фирмой MEDA
