

УДК: 612.248-085

С. С. Баринов¹, О. В. Яценко²¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования»²Запорожский государственный медицинский университет

Новые возможности стабильного контроля бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, ИКС, ДДБА.

Введение

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей неинфекционного воспалительного характера. Эпидемиологические исследования, посвященные заболеваемости БА в структуре общей популяции демонстрируют, что от этой формы заболевания страдает порядка 300 млн человек во всем мире, в разных странах на сегодняшний день отмечается различная распространенность этой патологии — от 1 до 18 % [1]. Заболеваемость БА в последнее десятилетие продолжает расти, хотя уже более медленными темпами, причем темпы роста, как правило, выше в западных и северных Европейских странах [2]. Заболеваемость значительно возросла за последние 20–30 лет, среди детей и молодежи, а также остается большой долей пациентов с тяжелым течением БА (25–30 %) [4, 5]. И это — несмотря на очевидные достижения по созданию эффективных противоастматических препаратов и внедрению в клиническую практику обучающих программ для пациентов. Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы (GINA) рекомендует новые инструменты оценки эффективности лечения. Так, предлагается подход к ведению пациента с точки зрения уровня контроля над заболеванием, акцентируется внимание на ступенчатой терапевтической стратегии, в которой целью лечения является достижение и поддержания клинического контроля, а не лечения болезни [6, 7].

Последняя редакция GINA [6] включает классификацию и терапию БА в зависимости от степени контроля заболевания. В отличие от предыдущей классификации, здесь учитывается объем проводимой терапии, ответ на нее и прогноз дальнейшего течения астмы. Отсутствие контроля симптомов БА требует от врача увеличения объема существующей терапии и поиска

новых терапевтических подходов [8]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США и Западной Европе, показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля над симптомами БА у больных в целом невысок: у 30 % опрошенных по крайней мере 1 раз в неделю отмечались ночные симптомы БА, 29 % больных в течение года пропускали работу/учебу из-за БА, а 46 % опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность [9]. По данным Wertz D.A. и соавторов, несмотря на успехи в лечении этой патологии, более 88 % пациентов со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА имеют не полностью контролируемое течение заболевания, даже при наличии противовоспалительной терапии [10]. Причем, несмотря на максимальный объем терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИКС) в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА), полностью не поддающаяся контролю БА составляет по разным данным от 5 до 10 % [11].

Таким образом, проблема контроля БА чрезвычайно актуальна во всем мире, несмотря на достижения современной фармакотерапии.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Препараты для лечения БА традиционно разделяют на две группы: препараты базисной, поддерживающей терапии и препараты неотложной помощи для купирования симптомов заболевания. В основе действия препаратов базисной терапии лежит их противовоспалительная активность, для адекватного контроля БА необходим их ежедневный длительный прием. Ведущими препаратами в этой группе являются ИКС, которые в настоящее время считаются наиболее эффективным противовоспалительным средством и представляют

собой препараты выбора для лечения БА любой степени тяжести. Они являются основой терапии, направленной на поддержание длительного контроля над воспалительным процессом при БА.

ИКС обладают прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы бронхов, но снижают бронхиальную гиперреактивность и уменьшают частоту обострений БА благодаря их широкому спектру противовоспалительного действия, которое наиболее ярко проявляется в подавлении лимфоцитарно-эозинофильного воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей при БА. При регулярном применении ИКС улучшают все индексы контроля БА: тяжесть симптомов, частоту использования ингаляционных β_2 -агонистов для купирования симптомов, ночные пробуждения, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковую скорость выдоха (ПСВ), бронхиальную гиперреактивность, частоту обострений и качество жизни. Благодаря своей эффективности и безопасности ИКС рекомендуются всем пациентам с персистирующей БА любой степени тяжести [12, 13]. ИКС уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах короткого действия и др.), повышают качество жизни больных, улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам и неспецифическим раздражителям (физическая нагрузка, холодный воздух и др.), предупреждают обострения астмы и снижают частоту госпитализаций пациентов, уменьшают летальность от астмы, предупреждают развитие малообратимых изменений дыхательных путей (ремоделирование) и способствуют их частичному обратному развитию при использовании в высоких дозах. Кроме того, они показаны пациентам с БА средней тяжести и тяжелого течения. Установлено, что эффективность лечения ими тем выше, чем раньше они назначены.

Во всех версиях GINA (2002–2014) ИКС рассматриваются как наиболее эффективные средства из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии БА (уровень доказательности А). Подчеркивается их сопоставимая эффективность в эквивалентных дозах (уровень доказательности А). Поскольку эффект ИКС имеет дозозависимый характер (уровень доказательности А), контроль БА может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз (уровень доказательности А). Однако с повышением доз ИКС увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов. ИКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и характеризуются хорошим показателем «риск/польза» (уровень доказательности А). Таким образом, современные ИКС обладают универсальным противовоспалительной и антидеструктивной активностью и играют основную роль в терапии БА. Монотерапия ИКС может помочь контролировать персистирующую астму разной степени тяжести у значительной части пациентов. Противовоспалительные эффекты ИКС способны снижать гиперчувствительность дыхательных путей, частоту и тяжесть обострений. Регулярное использование ИКС способствует снижению числа связанных

с БА обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и других нежелательных исходов, обусловленных БА.

Несмотря на определенные успехи в достижении контроля БА, процесс совершенствования терапии ИКС продолжается.

Наиболее используемым ИКС на сегодняшний день является флутиказона пропионат (ФП), который характеризуется высоким противовоспалительным эффектом. В кокрановском обзоре [14, 15] отмечена более высокая противовоспалительная активность ФП по сравнению с будесонидом и беклометазона дипропионатом. ФП в дозе 1:2 относительно будесонида или беклометазона дипропионата обеспечивал достоверно большее повышение ОФВ₁ к концу исследования, большее увеличение утренней и конечной ПСВ, меньшую выраженность симптомов и меньшее использование препаратов для их купирования. Механизм противоаллергического и противовоспалительного эффектов ФП в значительной степени обусловлен его способностью снижать высвобождение медиаторов воспаления. Препарат существенно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов у пациентов с аллергией, ингибирует синтез и высвобождение интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-5, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли; также он является сильным ингибитором продукции лейкотриенов и очень сильным ингибитором продукции цитокинов, ИЛ-4, ИЛ-5 CD4⁺ Т-клетками человека. ФП в исследованиях *in vitro* продемонстрировал сродство и способность к связыванию с ИКС-рецепторами человека в 11 раз больше, чем у дексаметазона; в 5 раз больше, чем у триамцинолона ацетонида; в 3 раз больше, чем у будесонида.

Системные эффекты возможны при использовании ИКС в высоких дозах [16]. Они проявляются снижением продукции эндогенного кортизола, снижением плотности костной ткани (показано не во всех исследованиях), кровоточивостью кожи, кратковременным замедлением роста у детей, повышением внутриглазного давления и нарушением прозрачности хрусталика (показано не во всех исследованиях). Меры профилактики возможных побочных эффектов: использование минимально необходимой дозы ИКС, правильная техника ингаляции, полоскание рта после ингаляции, предупреждение ультрафиолетового облучения глаз (ношение темных очков, шляп и др.), назначение витамина D₃ и кальция, нормализация физической активности, отказ от вредных привычек.

Несмотря на то, что ИКС составляют основу длительной терапии БА, не у всех пациентов удается добиться контроля астмы с помощью применения ИКС в виде монотерапии. Причин много, причем в большинстве случаев это происходит непреднамеренно. Пациент, плохо понимая суть болезни и/или ее лечения, забывает о предписанном режиме терапии и начинает руководствоваться собственными ощущениями. После применения β_2 -агонистов короткого действия (КДБА) быстро наступает эффект облегчения дыхания, в то время как результаты применения ИКС проявляются не сразу. В итоге пациент прекращает прием ИКС, заменяя их препаратами для купирования симптомов. Если достичь контроля БА с помощью монотерапии

ИКС не удастся, необходимо назначить комбинированную терапию с использованием β_2 -агониста длительного действия (ДДБА).

β_2 -агонист длительного действия: формотерол

Формотерол — ДДБА, является селективным и полным агонистом β_2 -адренорецепторов. В отличие от салметерола, бронхорасширяющее действие формотерола начинается быстро, через 3–5 минуты после ингаляции, он обладает дозозависимым эффектом и продолжительностью действия до 12 часов, как и у салметерола.

Механизм действия формотерола такой же, как и у других β_2 -агонистов. Формотерол соединяется с β_2 -адренорецепторами гладких мышц бронхов и активирует внутриклеточную аденилциклазу, которая катализирует превращение аденозинтрифосфата в циклическую аденозинмонофосфат (цАМФ). Увеличение уровня цАМФ приводит к расслаблению гладких мышц и, соответственно, к бронходилатации [17]. Препарат обладает средней степенью липофильности. Это дает ему возможность проникать в липидный слой плазмолеммы гладкомышечных клеток дыхательных путей, который может служить как «депо» для его медленной диффузии и продолжения активации рецептора на длительный период. Часть же формотерола может достичь рецептора прямо из водной фазы, таким образом, приводя к быстрому началу действия. Формотерол вызывает длительное расслабление спазмированных мышц бронхов и в стабильном состоянии, и при обострении астмы. Его эффективность и безопасность доказана у больных астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Его рекомендуют применять в качестве поддерживающей терапии больным, получающим ИКС, и в качестве препарата спасательной медицины [18].

В последнее время обсуждается вопрос о безопасности длительного применения ДДБА в поддерживающей терапии астмы, особенно касательно их применения в лечении обострений астмы [19]. Мета-анализ, куда было включено и данное исследование, наряду с другими исследованиями, где больные принимали ДДБА, выявил, что действительно β_2 -агонисты могут увеличить частоту тяжелых обострений и смертность. К сожалению, не анализировались те исследования, где не было увеличения показателя смертности, если больные принимали сопутствующую терапию ИКС [20]. Было сделано заключение, что причиной в увеличении смертности могло быть: 1) увеличенное применение β_2 -агонистов без адекватного лечения воспалительного процесса, которые требуют назначения ИКС; 2) имело место ошибочное мнение, что больные с более тяжелым течением и с обострениями требуют применения более высоких доз β_2 -агонистов [21].

Проблема безопасности длительного применения ДДБА в качестве поддерживающей терапии астмы должна быть решена совместным приемом с ИКС [18, 22]. Кроме того, формотерол обладает и другими эффектами, «не-бронхолитическими», которые могут играть очень важную роль в его эффективности при использовании

во время обострений. Он оказывает противовоспалительное действие путем стимуляции β_2 -рецепторов на клетках эндотелия посткапиллярных венул, основного места образования отеочной жидкости [23], поэтому может эффективно блокировать развитие отека в дыхательных путях. В настоящий момент напрямую измерить количество этой жидкости при обострении астмы не представляется возможным, поэтому используются косвенные методы. Например, можно измерить в мокроте содержание α_2 -макроглобулина, плазменного маркера, увеличивающегося после провокации гистамином. Его уровень значительно снижается под воздействием формотерола у здоровых лиц [24]. Это свидетельствует, что в терапевтических дозах формотерол может ингибировать протекание плазмы и, таким образом, обладать противовоспалительным действием. Тучные клетки играют ключевую роль при обострениях астмы. При разрушении тучных клеток высвобождаются бронхоконстрикторные медиаторы — цистеиниловые лейкотриены, простагландины и гистамин. Формотерол оказывает профилактический эффект на АМФ-индуцированный бронхоспазм через 2 часа после приема, свидетельствуя о быстром эффекте стабилизации тучных клеток [25].

Важным механизмом в снижении обострений астмы при применении ИКС может являться предотвращение толерантности к стабилизирующим эффектам тучных клеток к β_2 -агонистами, что показано в Фасет-исследовании и в исследованиях с применением комбинированных препаратов.

Формотерол, являясь умеренно липофильным препаратом, быстро взаимодействует с β_2 -рецептором, проникает во внутреннюю (липофильную) область клеточной мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком β_2 -адренорецептора, приводя к продолжительной бронходилатации. Кроме того, продолжительность действия формотерола зависит от концентрации, т.е. от количества депонированных молекул. Формотерол характеризуется дозозависимым бронхолитическим действием в отличие от другого, хорошо известного ДДБА — салметерола. ДДБА способны подавлять высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток и оказывать некоторый противовоспалительный эффект. Формотерол метаболизируется в основном за счет глюкуронизации. Есть и другой путь — О-деметилование с последующей глюкуронизацией. В терапевтических концентрациях препарат не влияет на изоферменты системы цитохрома P450.

В настоящее время убедительно показано, что достижение контроля возможно при адекватной терапии у большинства пациентов. Хотя с точки зрения пациента и общества затраты для достижения контроля кажутся высокими, неадекватное лечение БА обходится еще дороже [6].

Таким образом, лекарственные препараты в большинстве случаев позволяют контролировать течение астмы. Наиболее предпочтительным и эффективным является ингаляционный способ введения препаратов, который позволяет достигать более высокой концентрации непосредственно в дыхательных путях и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов.

Ингаляционные препараты при лечении БА используются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), порошковых ингаляторов (ПИ) и растворов для небулайзерной терапии.

Приводим собственный опыт контроля БА с использованием комбинации формотерола и флутиказона пропionato в виде ПИ.

Цель исследования: изучить эффективность раздельной комбинированной терапии формотеролом и флутиказона пропionato в базисной терапии больных средней и тяжелой БА и выяснить возможность поддержания полного контроля над симптомами заболевания у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 20 больных с обострением БА в возрасте от 18 до 77 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение (10 мужчин, 10 женщин). Больные, включенные в исследование, отвечали следующим критериям: наличие информированного согласия больного; диагноз БА, подтвержденный клинически и с помощью бронхолитического теста (наличие обратимой бронхиальной обструкции); ОФВ₁ 26,3–66 % от должных величин; отсутствие ХОЗЛ; отсутствие полного контроля БА при применении фиксированных комбинаций (сальметерол/флутиказон или формотерол/будесонид). На амбулаторном этапе наблюдаемые пациенты пользовались бронходилататорами короткого действия от 5 до 16 вдохов в сутки и ИКС (как правило, нерегулярно и в недостаточной дозе). В стационаре после ликвидации обострения небулизированными растворами сальбутамола и флутиказона больным назначали формотерол (Зафирон 12 мкг в капсулах для ингаляций производства Адамед, Польша) по 12 мкг 2 раза в сутки и флутиказона пропionato (Флутиксон порошок для ингаляций, капс., тв., по 250 мкг производства Адамед, Польша) по 250 мкг 2 раза в сутки. Выбор Зафирона был обусловлен тем, что у пациентов с контролируемой БА, без наличия симптомов, начало действия препарата не является значимым, однако больным с обострением астмы необходим препарат, который обладал бы быстрым началом действия. С этой точки зрения именно формотерол демонстрирует такое же быстрое начало действия, как сальбутамол (от 1 до 3 минут), и достигает максимального бронходилатационного эффекта в течение 2 часов, который длится до 12 часов, и практически не обладает побочными эффектами. Пациенты, как правило, сразу же ощущали облегчение симптомов, что увеличивало приверженность к назначенному лечению. Выбор препарата Флутиксон обусловлен его высокой эффективностью при использовании минимальных терапевтически эквивалентных доз и максимально удобным для пациента способом применения (можно применять через один и тот же ингалятор, что и Зафирон). На первоначальном этапе включения в исследование оценивали уровень контроля заболевания при помощи вопросника по контролю АСQ. АСQ был специально разработан для клинических исследований.

Тест АСQ-5 состоит из 5 вопросов с 6-балльной шкалой ответов. Общий балл АСQ вычислялся как среднее арифметическое. 1-я группа: < 0,5–0,75 – хороший контроль; 2-я группа: 0,75–1,5 – частичный контроль; 3-я группа: > 1,5 – неконтролируемая астма [27]. Тест-контроль и анализ функции внешнего дыхания осуществляли через 2 и 4 недели.

Результаты и их обсуждение

В начале исследования, согласно результатам АСQ теста, во 2-ю группу (частичного контроля) вошли 8 (40 %) пациентов, в 3-ю (неконтролируемая астма) – 12 (60 %). Через 2 недели назначенного лечения группа пациентов с хорошим контролем составила 12 (60 %), группа частичного контроля – 6 (30 %), 3-я группа – 2 (10 %) пациента. Данные свидетельствовали, об улучшении показателей бронхиальной проходимости: так, усредненные показатели ОФВ₁ всех пациентов возросли с $48,8 \pm 5,2$ % от должного до $91,1 \pm 2,4$ %, т. е. удалось добиться статистически достоверного ($p < 0,001$) улучшения функции внешнего дыхания. Столь значительное улучшение функции внешнего дыхания за такой короткий промежуток времени свидетельствует об эффективности выбранных препаратов. Обнадеживающие данные были получены и при оценке состояния больных через 4 недели назначенного лечения. Так, хороший контроль отмечался у 14 (70 %), частичный контроль – у 3 (15 %), неконтролируемая астма – у 3 (15 %) пациентов. Средние показатели бронхиальной проходимости (ОФВ₁ % от должного) держались на оптимальном уровне – $100,4 \pm 6,5$ % ($p < 0,001$). Побочные явления в виде тремора и тахикардии зафиксированы у 2 пациентов. Анализ неконтролируемого течения БА у ряда пациентов был обусловлен, прежде всего, факторами наследственности, нарушением программы лечения и табакокурением.

Выводы

Таким образом, комбинированная терапия, проведенная раздельно препаратами Зафирон и Флутиксон 250 мкг в капсулах для ингаляций, эффективна и может быть рекомендована для базисной терапии БА. После 2–3 месяцев полного контроля БА, согласно GINA 2014, необходимо сделать «шаг назад» («step down») и оставить только монотерапию ИКС (Флутиксоном), что позволит не только уменьшить медикаментозную нагрузку на организм, но и увеличит приверженность больных к лечению БА [28].

Список литературы

1. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies / C. Anandan, U. Nurmatov, O. C. P. van Schayck [et al.] // *Allergy*. – 2010. – № 65. – P. 152–157.
2. Is asthma a sorted out disease? Results of a European survey / R. Walters, K. Annunziata, G. Castillo // *EAACI Congress*. – 2009. – Abstract 167. – P. 78–79.
3. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes / S. Wenzel // *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42. – № 5. – P. 650–658.
4. Overall asthma control and future risk / E.D. Bateman, H.K. Reddel, G. Erikson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – № 125 (3). – P. 600–608.

Зафірон

1. Швидкодіючий бронхолітик
тривалої дії для базової
терапії ХОЗЛ та БА

Флутіксон

2. Доцільно призначати іГКС
через 15–20 хвилин після
інгаляції бронхолітика



Коротка інформація про препарат Зафірон. Склад: formoterol; 1 капсула містить формотеролу фумарату дигідрату 12,5 мкг еквівалентно 12 мкг формотеролу фумарату. Допоміжні речовини: лактози моногідрат напівмікронізований, лактози моногідрат мікронізований. Показання: профілактика та лікування бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму; профілактика бронхоспазму, спричиненого алергенами, холодним повітрям або фізичним навантаженням; профілактика та лікування порушень бронхіальної прохідності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), зокрема на хронічний бронхіт та емфізему. Побічні реакції: дуже рідко — реакції гіперчутливості (артеріальна гіпотензія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, екзантема) та інші (див. повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до формотеролу або інших компонентів препарату. Протипоказано вживати дітям до 5 років.
* Інструкція для медичного застосування препарату.
1. Раздельная комбинированная терапия бронхиальной астмы — достижим ли контроль. Л.В. Юдина, Е.А. Шаповалова // Consilium Medicum. — 2008. — № 9.
2. С.В. Зайцева, С.Ю. Снитко, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина. Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями // Лечащий врач. — № 11/13.
Рестраційне свідоцтво: №UA/3759/01/10.

Коротка інформація про препарат Флутіксон. Склад: fluticasonum; 1 капсула містить флутиказону пропіонату 125 мкг або 250 мкг. Допоміжні речовини: лактоза безводна, лактози моногідрат. Показання: бронхіальна астма у дорослих та дітей старших 16 років. Профілактичне лікування: для пацієнтів з легкою формою астми, які потребують періодичного симптоматичного лікування бронхорозширювальними засобами; для пацієнтів з помірною формою астми, які потребують регулярного протиастиатичного лікування, та хворих на нестабільну астму або з погіршенням стану на тлі існуючої профілактичної терапії або терапії тільки бронходилататорами; для хворих на тяжку хронічну астму. Після початку застосування інгаляційного флутиказону пропіонату багато пацієнтів, які мали залежність від системних стероїдів, зможуть суттєво зменшити дози пероральних кортикостероїдів або взагалі від них відмовитись. Симптоматична терапія хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). Побічні реакції: нечасто — шкірні реакції підвищеної чутливості, дуже рідко — ангіоневротичний набряк, респіраторні симптоми та інші (див. повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату.
Рестраційне свідоцтво: №UA/12304/01/01; №UA/12304/01/02.

Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща.
Заявник: ТОВ «Адамед», Польща. Представництво в Україні:
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10. Тел.: +38 (044) 280-57-16, факс: +38 (044) 280-57-84
P-FLU-15-062014



5. *The asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline – defined asthma control: analysis of multinational cross-sectional survey* / M. Thomas, S. Kay, J. Pike [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2009. – № 18. – P. 41–49.

6. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update)* // www.ginasthma.org, access on 8.06.2012.

7. *Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* / S. Korn, J. Both, M. Jung [et al.] // 2011. – <http://www.annallergy.org/article/>

8. *Ильина, Н. И. Бронхиальная астма: оптимизации лечения и фармако-эпидемиологические аспекты* / Н. И. Ильина // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 9. – № 1. – С. 26–35.

9. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Published November 2006. – <http://www.ginasthma.org>.

10. *Wertz, D. A. Impact of asthma control on sleep, attendance at work, normal activities, and disease burden* / D. A. Wertz, M. Pollack, K. Rodgers // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010. – № 105 (2). – P. 118–123.

11. *The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults* / S. Accordini, A. G. Corsico, M. Braggion [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 160. – P. 93–101.

12. *Barnes, P. J. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids*. *New Developments* / P. J. Barnes, S. Pedersen, W. W. Busse // *Am. J. Respir. Care Med.* – 1998. – № 157. – P. 51–53.

13. *Barnes, P. J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma* / P. J. Barnes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – № 102. – P. 531–538.

14. *Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children* / N. Adams, T. J. Lasserson, C. J. Cates [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – CD002310.

15. *Comparison of the efficacy of beclomethasone dipropionate and fluticasone propionate suspensions for nebulization in adult patients with persistent asthma* / C. Terzano, A. Ricci, V. Burinschi [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – № 97. – P. 35–40.

16. *Irwin, R. S. Side effects with inhaled corticosteroids* / R. S. Irwin, N. D. Richardson // *Chest*. – 2006. – V. 130, № 1. – P. 41–53.

17. *Fauls, D. Review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease* / D. Fauls, L. M. Hollingshead, K. L. Goa // *Drugs*. – 1991. – № 42 (1). – P. 115–137.

18. *GINA (Global initiative for asthma). Global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, Updated 2007.

19. *The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol* / H. S. Nelson, S. T. Weiss, E. R. Blecker [et al.] // *Chest*. – 2006. – № 129. – P. 15–26.

20. *Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths* / S. R. Salpenter, N. S. Buckley, T. M. Ormiston [et al.] // *Ann Intern. Med.* – 2006. – № 144. – P. 904–912.

21. *Is the association between inhaled beta-agonists use and life-threatening asthma because of confounding by severity?* / P. Ernst, B. Habbick, S. Suissa [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – № 148. – P. 75–79.

22. *NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program). Expert Panel Report 3. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, MD, USA: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.

23. *Baluk P. The beta2-adrenergic receptor agonist formoterol reduced microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation* / P. Baluk, D. M. McDonald // *Am. J. Physiol.* – 1994. – № 266. – P. 461–468.

24. *Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum normal subjects* / L. Greiff, P. Wollmer, M. Andersson [et al.] // *Thorax*. – 1998. – № 53. – P. 1010–1013.

25. *Dose-related effects of formoterol on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and histamine* / R. I. Ketchell, M. W. Jensen, D. Spina // *Eur. Respir. J.* – 2002. – № 19. – P. 611–612.

26. *Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma* / K. Mannechotesuwan, S. Essilfie-Quaye, S. Meah [et al.] // *Chest*. – 2005. – № 128. – P. 1936–1942.

27. *Schatz, M. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists* / M. Schatz, C. A. Sorkness, J. T. Li, P. Marcus // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, Issue 3. – P. 549–556.

28. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Published August 2014. – <http://www.ginasthma.org>.

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СТАБІЛЬНОГО КОНТРОЛЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

С. С. Барінов, О. В. Яценко

Резюме

Бронхіальна астма (БА) – найпоширеніше хронічне захворювання нижніх дихальних шляхів неінфекційного запального характеру, на яке хворіє близько 300 млн осіб у всьому світі. Більше 88 % пацієнтів зі середньотяжкою і тяжкою персистуючою БА мають не повністю контрольований перебіг захворювання, навіть за наявності протизапальної терапії. Причому, незважаючи на максимальний обсяг терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІКС) в комбінації з β_2 -агоністами тривалої дії (ТДБА), БА повністю не піддається контролю, за різними даними, у від 5 до 10 % випадків [11].

Препарати для лікування БА традиційно поділяють на дві групи: препарати базисної, підтримуючої терапії та препарати невідкладної допомоги для купірування симптомів захворювання. Провідними препаратами у цій групі є ІКС, які мають пряму розслаблюючу дію на гладенькі м'язи бронхів, але знижують бронхіальну гіперреактивність і зменшують частоту загострень БА. Однак із підвищенням доз ІКС збільшується ризик розвитку небажаних побічних ефектів. Якщо досягти контролю БА за допомогою монотерапії ІКС не вдається, необхідно призначити комбіновану терапію з використанням β_2 -агоністів тривалої дії.

Формотерол – ТДБА, є селективним і повним агоністом β_2 -адренорецепторів. На відміну від салметеролу, бронхорозширююча дія формотеролу починається швидко, через 3–5 хвилини після інгаляції, має дозозалежний ефект і тривалість дії до 12 годин, як і у салметеролу. Його рекомендують застосовувати як підтримуючу терапію у хворих, які отримують ІКС, і як препарат рятівної медицини [18].

У дослідження було включено 20 хворих із загостренням БА у віці від 18 до 77 років, госпіталізованих у пульмонологічне відділення. На амбулаторному етапі пацієнти користувалися бронходилататорами короткої дії від 5 до 16 вдихів на добу та ІКС. У стаціонарі після ліквідації загострення небулізованими розчинами салбутамолу та флутиказону хворим призначали формотерол (Зафірон) по 12 мкг 2 рази на добу і флутиказону пропіонат (Флутіксон) по 250 мкг 2 рази на добу. Вибір Зафірону був зумовлений тим, що у пацієнтів з контрольованою БА, без наявності симптомів, початок дії препарату не є значущим, проте хворим із загостренням астми необхідний препарат, який мав би швидкий початок дії.

Обнадійливі дані були отримані і при оцінці стану хворих через 4 тижні призначеного лікування. Так, хороший контроль відзначався у 14 (70 %), частковий контроль – у 3 (15 %), неконтрольована астма – у 3 (15 %) пацієнтів.

Комбінована терапія, проведена роздільно препаратами Зафірон і Флутіксон 250 мкг в капсулах для інгаляцій, ефективна і може

бути рекомендована для базисної терапії БА. Після 2–3 місяців повного контролю БА, згідно з GINA 2014, необхідно зробити «крок назад» («step down») і залишити тільки монотерапію ІКС (Флутіксоном), що дозволить не тільки зменшити медикаментозне навантаження на організм, але й підвищить прихильність хворих до лікування БА [28].

Ключові слова: бронхіальна астма, контроль, ІКС, ТДБА.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2015, № 3

С. С. Барінов

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

б-р Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096

тел.: +38(096)405-62-67

e-mail: venezzya2109@gmail.com

NEW POSSIBILITIES OF STABLE CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA

S. S. Barinov, O. V. Yatsenko

Summary

Bronchial asthma (BA) is the most common chronic disease of the lower respiratory tract of non-infectious inflammatory nature, which affects about 300 million people worldwide. Over 88 % of patients with moderate to severe persistent asthma have not completely control of disease, even in the presence of anti-inflammatory therapy. Moreover, despite the maximum amount of inhaled corticosteroids therapy (inhaled corticosteroids) in combination with long-acting β_2 -agonists (LABA), completely uncontrollable asthma occurs in 5 to 10% of cases according to different sources.

Preparations for the treatment of AD is traditionally divided into two groups: basic drugs, supportive care, and emergency drugs for relief of symptoms.

Leading drugs in this group are inhaled corticosteroids, which have a direct relaxing effect on smooth muscle of the bronchus, but reduces bronchial hyperreactivity and reduce the frequency of exacerbations of asthma. However, with increasing doses of inhaled corticosteroids also increase the risk of adverse side effects. If you can not achieve asthma

control using inhaled corticosteroids alone, you must assign a combination therapy with long-acting β_2 -agonist (LABA).

Formoterol – LABA, is a selective full agonist of β_2 -adrenergic receptors. Unlike salmeterol, bronchodilator action of formoterol begins rapidly after 3–5 minutes after inhalation, it exhibits a dose-dependent effect and duration of action up to 12 hours, as well as salmeterol. Formoterol is recommended to use as maintenance therapy in patients receiving inhaled corticosteroids, and as a drug rescue medicine [18].

The study included 20 patients with acute exacerbation of asthma between the ages of 18 to 77 years admitted to the pulmonology department. Patients on outpatient stage used the short-acting bronchodilators from 5 to 16 breaths per day and inhaled corticosteroids. In a hospital after the elimination of exacerbation by nebulized salbutamol and fluticasone solutions patients received formoterol (Zafiron) 12 mg 2 times daily and fluticasone propionate (Flutikson) 250 mg 2 times a day. Choice of Zafiron was dictated by the fact that patients with controlled asthma without symptoms, onset of action is not significant, but patients with acute exacerbation of asthma needed to have medication with rapid onset of action

Promising results were obtained, and in the assessment of patients after 4 weeks of treatment assignment. Thus, good control was noted in 14 (70 %), partial control – 3 (15 %), uncontrolled asthma – 3 (15 %) patients.

Combination therapy conducted separately with Zafiron and Flutikson 250 mg capsules for inhalation, is effective and can be recommended for the basic treatment of asthma. After 2–3 months of full control of asthma, according to GINA 2014, you must make a «step down» and leave only monotherapy with inhaled corticosteroids (Flutiksonom) that will not only reduce pill burden on the body, but also increase the patients compliance in treatment of asthma.

Key words: asthma, control, ICS, LABA.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2015, 3

S. S. Barinov

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education»

Vinter blvd, 20, Zaporozhye, 69096

tel.: +38(096)405-62-67

e-mail: venezzya2109@gmail.com
