

Доказательная медицина в реальной практике бронхообструктивных заболеваний

М. М. Островский

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»
ул. Галицкая, 2, г. Ивано-Франковск, 76000; тел.: +38 (067) 979-66-90; факс: +38 (034) 271-20-62;
e-mail: mykola.m.ostrovsky@gmail.com

Общими чертами бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является наличие воспалительного процесса в дыхательных путях и бронхоконстрикция. При ХОЗЛ отмечается эозинофильный и нейтрофильный типы воспаления дыхательных путей, которое усиливается при обострении. Астма – это гетерогенное заболевание, которое также характеризуется хроническим воспалением в дыхательной системе. Сходство патогенетических процессов при обеих нозологиях обуславливает и сходные подходы к терапии, а именно необходимость применения бронхолитических и противовоспалительных средств. Не менее важным аспектом для получения оптимального результата лечения является тип доставочного устройства и правильность техники ингаляции.

Всем хорошо известно, что наиболее мощным противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероидные гормоны. Именно ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) на сегодняшний день – основа базисной терапии БА. У пациентов, которые применяют ИГКС в качестве базисной терапии, достоверно снижается риск летальных исходов от БА. Важным аспектом является и то, что пациенты с обострениями БА, которые не принимают ИГКС базисно, имеют более выраженное падение функции легких, чем те, которые получают ИГКС. А полная отмена ИГКС взрослым пациентам не рекомендована из-за риска развития обострений (уровень доказательности А).

Оптимальным ИГКС при бронхообструктивных заболеваниях, особенно при БА, где важна быстрота наступления эффекта, является будесонид. Особенностью данной молекулы является высокая гидрофильность и, соответственно, лучшее проникновение через бронхиальный секрет в клетки-мишени, чем у липофильных молекул. Более быстрое всасывание будесонида с поверхности эпителия в сравнении с флутиказона пропионатом обуславливает более быстрое развитие терапевтического эффекта.

Растворимость будесонида составляет 14 мкг/мл, поэтому молекула очень быстро, всего за 6 мин, растворяется в жидкости на поверхности бронхов и быстро абсорбируется в ткани. Растворимость флутиказона пропионата на 3 порядка меньше, и для полного

растворения этой молекуле нужно от 4,9 до 8 ч (беклометазона дипропионат растворяется за 6 ч) (Mackie A, et al. Clin Pharmacokinet. 2000;39:23–30; Edsbacker S, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21:247–258). Быстрое растворение будесонида обеспечивает быстрое начало действия. Клинически значимый прирост ПСВ (> 22 л/мин) отмечается уже через час после ингаляции будесонида. А медленное растворение липофильных ИГКС и длительное присутствие этих препаратов на поверхности дыхательных путей создает условия для развития пневмонии у больных ХОЗЛ и, в меньшей степени, у больных БА (McKeever T, et al. Chest. 2013 Dec;144(6):1788–94).

Формотерол – β_2 -агонист длительного действия (БАДД) с быстрым началом эффекта, настолько быстрым, что его можно применять для купирования симптомов БА. Эффект формотерола развивается так же быстро, как и у сальбутамола. Однако в международных рекомендациях GINA 2016 и приказе № 868 МЗ Украины подчеркивается, что БАДД должны назначаться больным БА только в составе комбинированных препаратов. В терапии ХОЗЛ БАДД могут назначаться как в составе комбинированных средств, так и в виде монотерапии. Комбинированные препараты, в целом, демонстрируют высокую безопасность, так как наряду с БАДД больные обязательно получают ИГКС, то есть препараты, которые снижают риск обострений (Pauwels RA, et al. N Engl J Med. 1997;337:1405–11) и летальных исходов (Suissa S, et al. NEJM. 2000;343:332–6) у больных БА.

Назначение свободных комбинаций может увеличить риск летальных исходов в 2,1 раза (Weatherall M, et al. Thorax. 2010;65:39–43), так как при этом часть больных по разным причинам (страх перед нежелательными явлениями, отсутствие очевидного для больного эффекта после ингаляции) прекращают принимать ИГКС. Именно поэтому FDA и GINA больше не поддерживают назначение свободных комбинаций.

Двухкомпонентность БА и ХОЗЛ (воспаление и бронхоконстрикция) обуславливают необходимость комбинированной терапии. Эффективность применения фиксированной комбинации ИГКС и БАДД будесонид + формотерол изучалась в большом количестве исследований. Оригинальная комбинация будесонид + формотерол (Симбикорт Турбухалер)

насчитывает 166 международных клинических исследований, 5 млн пациентов ежегодно используют доставочное устройство Турбухалер, а концепция SMART (SMART – Symbicort Maintenance And Reliever Therapy), предполагающая применение комбинации будесонид + формотерол в едином ингаляторе как для базисной терапии, так и для купирования симптомов, подтвердила свои преимущества в 25 масштабных исследованиях и нашла отклик в международных рекомендациях GINA уже начиная с 2006 г., и с каждым годом не только не теряет своей актуальности, а, напротив, все более укрепляет свои позиции в разрезе эффективности, по мере того как накапливаются данные доказательной медицины.

Астма – очень вариативное заболевание. Состояние пациента может изменяться очень быстро или варьировать день ото дня (Yawn BP. Primary Care Respiratory Journal. 2008;17(3):138–147). Поэтому лечение часто не соответствует состоянию пациента: больной с хорошим контролем получает избыточный объем терапии, который был назначен несколько месяцев назад, а больной с ухудшением состояния использует недостаточные дозы ИГКС, и его состояние поэтому ухудшается. Необходимо научить пациентов самостоятельно изменять объем терапии в зависимости от выраженности симптомов или ориентируясь на показатели ПСВ. Настоящие преимущества оригинальной комбинации будесонид + формотерол раскрываются при назначении этого препарата не только в качестве средства для базисной терапии, но одновременно для купирования симптомов (SMART), применимо с 18 лет для дозировок 160 мкг/4,5 мкг и 80 мкг/4,5 мкг.

Метод назначения комбинации будесонид + формотерол в качестве средства для купирования симптомов стал революцией в предотвращении обострений. В этом случае по мере появления симптомов больной, не дожидаясь консультации врача, делает дополнительные ингаляции препарата, который содержит формотерол (эффективный быстродействующий бронхолитик для купирования симптомов) и будесонид (ИГКС с быстрым началом эффекта). Причем, увеличение дозы будесонида в течение первых 2–3 дней «окна возможности» позволяет предотвратить развитие обострений. Когда контроль над БА установлен, больной больше не нуждается в дополнительных ингаляциях. При БА необходимо действовать быстро, и это можно сделать, используя относительно низкие дозы гидрофильной молекулы будесонида. Следовательно, именно комбинация формотерола и будесонида является наиболее оптимальной для купирования симптомов, поскольку для обеих молекул характерно быстрое начало действия.

В обновленных рекомендациях GINA 2016 указано, что на третьем шаге терапии у пациентов с высоким риском ИГКС/формотерол в качестве базисной терапии и для снятия симптомов значительно снижает обострения и обеспечивает сходный уровень контроля БА на относительно низкой дозе ИГКС по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС/БАДД

в качестве базисной терапии или более высокими дозами ИГКС плюс БАКД по требованию (уровень доказательности А). Что же касается 4-й ступени, то для взрослых и подростков с ≥ 1 обострением за предыдущий год низкая доза комбинации ИГКС/формотерол как для базисной терапии, так и для снятия симптомов более эффективна для снижения обострений, чем та же доза ИГКС/БАДД или более высокая доза ИГКС (уровень доказательности А).

Оригинальная комбинация будесонид + формотерол в режиме SMART является хорошо доказанной концепцией терапии БА: в 10 главных исследованиях приняли участие 37 017 больных с любой тяжестью течения БА. Исследование Champion, в котором сравнивали назначение комбинации будесонид + формотерол через доставочное устройство Турбухалер в режиме единого ингалятора с наилучшими стандартными назначениями, показало уменьшение частоты тяжелых обострений, улучшение контроля БА, более демонстративный регресс клинических симптомов и меньшую стероидную нагрузку при SMART-режиме.

Таким образом, Симбикорт SMART хорошо вписывается в концепцию общего контроля БА. Во-первых, достижение контроля: влияет на воспаление в дыхательных путях при каждой ингаляции, независимо от режима, – базисная терапия или терапия по требованию; эффективен в поддержании высокого уровня контроля БА; улучшает контроль астмы при меньшей общей дозе ИГКС в сравнении с режимами фиксированных доз. Во-вторых, уменьшает частоту обострений, которые требуют использования системных ГКС и/или госпитализаций, уменьшает общую стероидную нагрузку.

Основными направлениями терапии ХОЗЛ, как и БА, являются бронхолитическая и противовоспалительная терапия: лечение при стабильном течении патологии и терапия при дестабилизации. Профилактика и терапия обострений являются долгосрочными целями лечения больных ХОЗЛ. Обострения – ключевой фактор прогрессирования заболевания, поскольку они приводят к необратимым потерям части функций легких. Кроме того, каждое обострение повышает риск преждевременной смерти. От 22 до 43 % больных, госпитализированных с обострением ХОЗЛ, умирают в течение первого года (Connors AF, et al., 1996; Almagro P, et al., 2002). По другим данным, в первые 30 дней после госпитализации по поводу тяжелого обострения умирает 5 % больных, а в течение 3 последующих лет – 39 % (Kim S, et al., 2006).

Пациенты с частыми обострениями склонны к наращиванию частоты последующих обострений (Hurst et al., 2010). Кроме того, в отличие от БА, при ХОЗЛ не возникают острые приступы удушья, поэтому больные могут переносить нетяжелые обострения без обращения за медицинской помощью. В результате пациенты не сообщают врачам о 40–49 % перенесенных обострений (Seemungal TA, et al., 1998; Wilkinson TM, et al., 2004), что приводит к недооценке будущих рисков и неадекватной терапии.

Уменьшение частоты обострений – ключевая цель при ведении пациентов с ХОЗЛ. Во время обострений нарастают эозинофильное и нейтрофильное воспаления дыхательных путей. Характер воспаления может оказывать существенное влияние на эффективность терапии. Так, целый ряд исследований подтвердил, что эффективность ГКС для поддерживающей терапии ХОЗЛ пропорциональна уровню эозинофилов. У больных с высоким уровнем эозинофилов в мокроте прирост $ОФВ_1$ на фоне терапии ИГКС оказался существенно выше, чем при отсутствии в мокроте эозинофилов. Эти наблюдения хорошо согласуются с механизмом действия ИГКС, которые эффективны при эозинофильном воспалении в дыхательных путях, но мало влияют на нейтрофильное воспаление.

Таким образом, присутствие эозинофилов в мокроте можно считать маркером эффективности ИГКС. Формотерол, напротив, способен воздействовать на нейтрофилы, уменьшая число этих клеток в дыхательных путях. Кроме того, у больных ХОЗЛ и у курящих пациентов с астмой ГКС-рецепторы подвергаются фосфорилированию. В результате ответ на терапию ИГКС существенно уменьшается или даже полностью отсутствует. Формотерол предотвращает фосфорилирование ГКС-рецепторов и позволяет добиться лучшего лечебного эффекта при применении ИГКС.

В составе оригинальной комбинации будесонид + формотерол с использованием доставочного устройства Турбухалер компоненты данной комбинации выступают в качестве синергистов, то есть взаимно усиливают эффекты друг друга. Необходимо учитывать, что регулярный прием β_2 -агонистов вызывает уменьшение числа и чувствительности β_2 -адренорецепторов в дыхательных путях больных БА и ХОЗЛ. Это

обстоятельство особенно важно, если больные принимают БАДД в качестве поддерживающей терапии. ИГКС способны восстанавливать чувствительность β_2 -адренорецепторов. Максимум преимуществ при использовании фиксированной комбинации ИГКС/БАДД получают пациенты с высоким риском обострений (категории C и D в соответствии с GOLD 2016 и Приказом № 555 МЗ Украины). Поддерживающая комбинированная терапия будесонид/формотерол является ключом к профилактике возможных обострений и перехода заболевания в более тяжелые стадии, а также имеет высокий профиль безопасности у пациентов с ХОЗЛ.

Высокодозовая фиксированная комбинация Симбикорт Турбухалер (320 мкг будесонида и 9 мкг формотерола в одной ингаляции) разработана специально для лечения пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени ($ОФВ_1 < 50\%$). Для эффективного контроля симптомов и профилактики обострений достаточно одной ингаляции 2 раза в день – утром и вечером.

Как уже упоминалось, программа клинических исследований комбинации будесонид + формотерол включает 166 исследований. И тот факт, что доставочное устройство Турбухалер насчитывает порядка 74 исследований, свидетельствует в пользу надежности и удобства данного ингалятора. Турбухалер имеет характеристики идеального ингалятора, разработан специально для обеспечения высокой степени легочной депозиции, чему способствуют конструкция ингалятора, маленький размер частиц, турбулентный поток при дезагрегации порошка.

Социальность компании «АстраЗенека» – это программа «Терапия ПЛЮС», которая делает эффективное лечение оригинальными препаратами компании «АстраЗенека» более доступным для пациентов.

АНОРО™ ЕЛЛІПТА™ –

значніше покращує функцію легень
у порівнянні з тіотропієм
за 6 місяців терапії^{1*}



1. Decramer M., Lancet Respir Med 2014; 2:472-86
*статистично достовірно

Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалась медичному втручанню.

АНОРО™ ЕЛЛІПТА™

умеклідініум/вілантерол

дихайте ...

Скорочена інструкція для медичного застосування[†] препарату Аноро™ Елліпта™

Діючі речовини: умеклідініум, вілантерол. **Лікарська форма:** порошок для інгаляцій. **Показання:** Для підтримуючої бронхолітичної терапії з метою полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Аноро™ Елліпта™ призначений тільки для інгаляцій. **Рекомендовані дози.** **Дорослі** – 1 інгаляція Аноро™ Елліпта™ 55/22 мкг один раз на добу. **Побічні реакції:** інфекція сечовивідних шляхів, синусит, назофарингіт, фарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів; головний біль; миготлива аритмія, суправентрикулярна тахікардія, ідіовентрикулярний ритм, тахікардія, суправентрикулярні екстрасистоли; кашель, ротоглотковий біль; запор, сухість у роті; реакції гіперчутливості, включаючи висип, анафілаксію, ангіоневротичний набряк, кропив'янку; тривога; тремор, дисгевзія; прискорене серцебиття; спазм м'язів. **Передозування** умеклідініумом/вілантеролом, ймовірно, матиме ознаки і симптоми, пов'язані з діями окремих компонентів (наприклад сухість у роті, порушення зорової акомодатії, тахікардія, аритмія, тремор, головний біль, серцебиття, нудота, гіперглікемія та гіпокаліємія). У разі передозування лікування пацієнта має бути симптоматичним з відповідним моніторингом у разі потреби. **У період вагітності або годування груддю:** умеклідініум/вілантерол слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода; у період вигодовування рішення має бути прийнято щодо припинення годування груддю або припинення терапії умеклідініумом/вілантеролом з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки. **Діти.** Не показаний для лікування дітей віком до 18 років. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Слід уникати одночасного застосування неселективних або селективних бета-адреноблокаторів без вагомих причин. Одночасне застосування сильнودیючих інгібіторів СYP3A (таких, як кетоконазол, кларитроміцин, інтраконазол, ритонавір, телітроміцин) може пригнічувати метаболізм і збільшувати системний вплив вілантеролу. Не очікується клінічно значущих лікарських взаємодій при одночасному введенні умеклідініуму/вілантеролу з інгібіторами СYP2D6. Будь-якого впливу верапамілу (помірного P-gp інгібітора) на C_{max} умеклідініуму/вілантеролу не спостерігалось. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.п. № UA/14742/01/01 від 27.11.2015. **Місцезнаходження виробника.** Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Прайорі Стріт, Веа, Хертфордшир, SG12 0DJ, Великобританія.

[†]Перед застосуванням препарату Аноро™ Елліпта™ ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Одночасне застосування Аноро™ Елліпта™ з іншими мускариновими антагоністами та бета₂-адренергічними агоністами тривалої дії, не рекомендується, оскільки це може посилити відомі побічні реакції.

Повні вказівки щодо використання препарату можна отримати за запитом. Повідомити про небажане явище Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email ua.complaints@gsk.com. Отримати додаткову інформацію Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел./Факс: (044) 585-51-85/-92.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA/UCV/0009/16.09.23

