

БУДЕСОНІД/ФОРМОТЕРОЛ: ОБЗОР ПРИМЕНЕННЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМЕ В КАЧЕСТВІ ПОДДЕРЖИВАЮЩОЇ ІНГАЛЯЦІОННОЇ ТЕРАПІЇ І ПО ПОТРЕБНОСТІ

У больных с персистирующей БА, у которых заболевание не полностью контролируется низкими и средними дозами ИГКС, современные клинические рекомендации предусматривают поддерживающую терапию низкими или средними дозами ИГКС в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА). Эта стратегия привела к разработке комбинированных препаратов, содержащих оба компонента в одном ингаляторе: будесонид/формотерол (Б/Ф) и салметерол/флутиказон (С/Фл). Неадекватный контроль БА при комбинированной поддерживающей терапии ИГКС и ДДБА плюс короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) для купирования симптомов даже при устранении триггеров, аккуратном выполнении врачебных рекомендаций и правильной ингаляционной технике предполагает более интенсивную терапию ИГКС. В обзоре рассматривается использование Б/Ф в виде порошкового ингалятора (Симбикорт Турбухалер) для поддерживающей терапии и купирования симптомов в лечении больных с персистирующей БА, не контролируемой предшествующей терапией ИГКС.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Будесонид. Ингаляционный будесонид является ГКС с высоким соотношением топической и системной активности. Будесонид связывается с глюкокортикоидными рецепторами в цитоплазме, этот комплекс быстро перемещается в ядро, где регулирует экспрессию (транскрипцию) многих противовоспалительных и воспалительных генов. Будесонид также обладает антиоксидантными свойствами.

ИГКС обладают потенциальными системными эффектами, в числе которых супрессия функции коры надпочечников, замедление роста у детей и подростков и снижение минеральной плотности костной ткани. Однако в нормальных терапевтических дозах у больных БА будесонид имеет минимальное воздействие на уровень кортизола и метаболизм костной ткани.

Средняя доза ингаляционного будесонида, поступающая в легкие при использовании Турбухалера, составляет 27–44% от ингалируемой дозы при инспираторном потоке около 60 л/мин. Большая часть ингалируемой дозы (~60%) депонируется в ротоглотке и затем проглатывается. Системная абсорбция происходит из легких и желудочно-кишечного тракта, хотя системная биодоступность препарата, поступившего в желудочно-кишечный тракт, низка (10–15%). В среднем рассчитанная системная биодоступность будесонида, ингалируемого через Турбухалер, составляет 38% от ингалируемой дозы. Около 90% будесонида метаболизируется через систему цитохрома P450 (CYP3A4) при первом прохождении через печень. Метаболиты будесонида преимущественно элиминируются с мочой, и только следовые количества неизмененного препарата очень редко обнаруживаются в моче.

Формотерол является мощным селективным ДДБА с быстрым началом бронходилатационного действия — через 1–3 мин после ингаляции с 80–90% максимума че-

рез 5–10 мин. Ингаляционный формотерол обладает дозозависимым протективным эффектом в отношении метахолин-индуцированного бронхоспазма у больных с БА, уменьшает отек в дыхательных путях, подавляет выделение активных форм кислорода из нейтрофилов и уменьшает число нейтрофилов в индуцированной мокроте. Как и другие β_2 -агонисты, формотерол повышает частоту сердечных сокращений, увеличивает скорректированный интервал QT и концентрацию глюкозы в крови и снижает концентрацию калия в плазме за счет влияния на внеклеточные β_2 -рецепторы.

Среднее депонирование в легких после ингаляции через Турбухалер составляет 28–49%, системная биодоступность — около 61% от ингалируемой дозы. Формотерол активно метаболизируется в печени до неактивных конъюгатов, которые выводятся с мочой. Всего 8–13% от ингалируемой дозы выводится в неизмененном виде.

Комбинация будесонид /формотерол. Добавление ДДБА к ИГКС для поддерживающей терапии у больных БА в большей степени улучшает легочную функцию, клинический статус и снижает частоту обострений, чем повышение доз ИГКС в виде монотерапии. Пока неясно, связано ли это с простой суммацией бронходилатационного эффекта ДДБА и противовоспалительного действия ИГКС или является результатом их синергического взаимодействия. Также неясно, обладают ли ДДБА собственной противовоспалительной активностью.

Системное воздействие компонентов комбинированного ингалятора эквивалентно системному воздействию отдельно взятых будесонида и формотерола при использовании Турбухалера.

Не получено подтверждений каких-либо фармакокинетических взаимодействий между будесонидом и формотеролом при их использовании в комбинации. Также не выявлено взаимодействий между ингаляционной комбинацией будесонид/формотерол и другими лекарственными препаратами. Тем не менее, мощные ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и ритонавир, вероятно, могут повышать концентрацию будесонида, и их одновременное назначение не рекомендуется.

Терапевтическая эффективность. Эффективность ингаляционной комбинации Б/Ф при использовании у больных БА как для регулярной поддерживающей терапии, так и по потребности оценивалась в 6 рандомизированных двойных слепых и 3 рандомизированных неслепых многоцентровых исследованиях в параллельных группах с активным контролем длительностью 6–12 мес.

В двойных слепых исследованиях эффективность Б/Ф (80/4,5 или 160/4,5 мкг, по 1–2 дозы 1–2 раза в день) для поддерживающей терапии и по потребности сравнивали с 2–4-кратным увеличением дозы будесонида в качестве поддерживающей терапии (320 мкг 1–2 раза в день) в сочетании с тербуталином для купирования симптомов, с такими же или более высокими дозами Б/Ф в качестве поддерживающей терапии (до 320/9 мкг 2 раза в день) плюс тербуталин или формотерол по потребности

и с С/Фл 50/250 или 50/500 мкг 2 раза в день в качестве поддерживающей терапии плюс тербуталин по потребности.

Также терапию Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов сравнивали с С/Фл для поддержания контроля плюс сальбутамол для купирования симптомов в неслепом исследовании COSMOS, в котором дозы поддерживающей терапии разрешалось менять в течение всего исследования. В этом исследовании участвовали больные БА, не контролируемой средними или высокими дозами ИГКС.

В двух неслепых исследованиях в режиме реальной клинической практики Б/Ф сравнивали с "наилучшим" традиционным режимом терапии (более высокие дозы Б/Ф для поддержания контроля плюс формотерол по потребности) или с привычной практикой (по усмотрению каждого исследователя). Эти исследования включали больных БА, не контролируемой при монотерапии ИГКС или хорошо контролируемой сочетанием ИГКС и ДДБА.

Сравнение с высокими дозами будесонида для поддержания контроля плюс отдельный ингалятор по потребности. Ингаляционный Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов (80/4,5 мкг 2 раза в день или 160/9–320/9 мкг 1 раз в день) был эффективнее, чем 2–4-кратное увеличение дозы будесонида в качестве поддерживающей терапии (320 мкг 1–2 раза в день) плюс тербуталин по потребности. Риск тяжелых обострений был на 39–54% ниже при использовании Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов. В этой группе больных общее число тяжелых обострений и их частота были достоверно меньше, показатели легочной функции и ежедневный контроль над БА улучшились в большей степени, а средняя суточная доза ИГКС была ниже (160, 240 и 466 мкг/сут в трех исследованиях), чем при использовании высоких доз будесонида (640, 320 и 640 мкг/сут соответственно) и тербуталина.

Сравнение с Б/Ф для поддержания контроля плюс отдельный ингалятор для купирования симптомов. В двух рандомизированных двойных слепых 12-месячных исследованиях (STAY и SMILE) поддерживающая терапия Б/Ф и терапия Б/Ф по потребности (80/4,5 или 160/4,5 2 раза в день) значительно увеличивала время до первого тяжелого обострения БА по сравнению с поддерживающей терапией теми же дозами Б/Ф плюс формотерол или тербуталин по потребности. В обоих исследованиях риск тяжелых обострений был на 45% ниже в группе Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, чем при режиме с тербуталином по потребности, и на 27% ниже, чем при режиме с формотеролом по потребности. При использовании Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов общее число обострений и их ежегодная частота, среднее ежедневное применение препаратов по потребности были достоверно ниже, а улучшение легочной функции и большинства показателей ежедневного контроля над БА — достоверно выше, чем при использовании отдельных ингаляторов по потребности в обоих исследованиях.

Сравнение с высокими дозами ИГКС/ДДБА для поддержания контроля плюс отдельный ингалятор по потребности. Терапия Б/Ф (160/4,5 мкг 2 раза в день) для поддержания контроля и купирования симптомов была эффективнее, чем сочетание более высоких доз Б/Ф (320/9 мкг 2 раза в день) плюс тербуталин по

потребности или С/Фл 50/250–500 мкг 2 раза в день плюс тербуталин по потребности (исследования COMPASS и AHEAD). Время до первого тяжелого обострения БА достоверно не различалось при режимах Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов и С/Фл плюс тербуталин, но риск тяжелых обострений был на 18–33% ниже при использовании Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов по сравнению с остальными режимами. В обоих исследованиях режим Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов значительно снижал частоту обострений и госпитализаций и обращений за неотложной помощью; средняя суточная доза ИГКС при этом была ниже по сравнению с другими режимами (в пересчете на беклометазона дипропионат 755 мкг/сут по сравнению с 1000 мкг/сут при использовании Б/Ф плюс тербуталин; 755 и 1238 мкг/сут по сравнению с 1000 и 2000 мкг/сут соответственно в двух исследованиях при режиме С/Фл плюс тербуталин).

В двойном слепом исследовании COMPASS качество жизни и среднее суточное число ингаляций по потребности не различались между режимами, однако число дней с потребностью в пероральных ГКС для контроля БА составило 619 при режиме Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, 1044 при режиме Б/Ф плюс тербуталин и 1132 при режиме С/Фл плюс тербуталин. В исследовании AHEAD число дней приема пероральных ГКС составило 764 (у 88 больных) при режиме Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов по сравнению с 990 (у 108 больных) при режиме С/Фл плюс тербуталин.

Сравнение с С/Фл для поддержания контроля плюс сальбутамол для купирования симптомов. В исследовании COSMOS Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов значительно увеличил время до первого тяжелого обострения по сравнению с С/Фл для поддержания контроля плюс сальбутамол для купирования симптомов. Риск тяжелых обострений снизился на 25%, общее число и частота тяжелых обострений также были существенно ниже при режиме Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов. Оба режима были эквивалентны по частоте госпитализаций и обращений за неотложной помощью, влиянию на качество жизни и средним суточным дозам ИГКС, но использование медикаментов по потребности было достоверно ниже в группе Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов.

Исследования в режиме реальной клинической практики. В отношении таких показателей, как качество жизни, время до первого тяжелого обострения и частота обострений, Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов был так же эффективен, как и оптимальные традиционные режимы, применяемые на практике, но менее эффективен в отношении улучшения утренней ПСВ, что, вероятно, связано с 2–4-кратной разницей в поддерживающих дозах формотерола. Средние суточные дозы ИГКС были значительно ниже при режиме Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, чем при режимах реальной практики (340 по сравнению с 400 и 630 мкг/сут в одном исследовании и 748 по сравнению с 1023 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат в другом исследовании).

Анализ подгрупп взрослых больных. Результаты лечения взрослых больных анализировались в исследованиях COSMOS и COMPASS. Риск первого тяжелого обострения на фоне лечения Б/Ф в качестве поддерживающей те-

рапии и по потребности был на 32% ниже, чем при поддерживающей терапии С/Фл, на 27% ниже, чем при поддерживающей терапии Б/Ф плюс тербуталин по потребности (COMPASS), и на 24% ниже в исследовании COSMOS.

Частота тяжелых обострений у взрослых была значительно ниже при терапии Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов по сравнению с С/Фл в исследованиях COMPASS (0,24 и 0,40 обострения на 1 больного в год соответственно) и COSMOS (0,24 и 0,32 обострения на 1 больного в год соответственно), а также по сравнению с высокими дозами Б/Ф для поддержания контроля плюс тербуталин для купирования симптомов (COMPASS, 0,24 и 0,36 обострения на 1 больного в год соответственно).

В исследовании COMPASS не выявлено различий между тремя лечебными режимами в отношении любых показателей контроля над БА, в исследовании COSMOS — в отношении использования препаратов по потребности, но в последнем случае 76% больных, получавших Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, использовали ≤ 4 ингаляций по потребности в неделю по сравнению с 66% взрослых, получавших С/Фл (разница достоверна). В обоих исследованиях не получено различий между лечебными режимами по влиянию на качество жизни и ОФВ₁.

Средние суточные дозы ИГКС (в пересчете на беклометазона дипропионат) были существенно ниже для Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности, чем для С/Фл (767 и 1000 мкг/сут соответственно в исследовании COMPASS и 1025 и 1174 мкг/сут соответственно в исследовании COSMOS) и для Б/Ф для поддержания контроля плюс тербуталин по потребности (767 и 1000 мкг/сут соответственно в исследовании COMPASS).

Взрослые больные, получавшие Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, нуждались в пероральных ГКС на 1,41 дня на 1 пациента в год меньше, чем при режиме С/Фл (COMPASS), и на 1,05 дня меньше в исследовании COSMOS, а также на 1,15 дня меньше по сравнению с пациентами, получавшими Б/Ф плюс тербуталин (COMPASS).

Фармакоэкономические аспекты. Стоимость-эффективность режима Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности по сравнению с режимом С/Фл плюс КДБА анализировалась в 4 исследованиях. Суммарные результаты по 16 странам, участвовавшим в исследовании COSMOS, показали, что использование Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов было выгоднее (более эффективно при меньших затратах), чем С/Фл. В исследовании COMPASS в Великобритании режим Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов был значительно эффективнее режима более высоких доз Б/Ф для поддерживающей терапии плюс тербуталин для купирования симптомов как по прямым затратам на медицинское обеспечение, так и по социальным показателям; в Австралии продемонстрирована более высокая эффективность при аналогичной стоимости. В исследовании AHEAD Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов по сравнению с С/Фл снижал затраты здравоохранения и общую стоимость лечения в Канаде и Испании, а во Франции эти затраты при обоих лечебных режимах были одинаковыми.

Переносимость. Самыми частыми побочными эффектами (>1%) были сердцебиение, тремор, головная боль, кандидоз ротовой полости, раздражение горла, кашель

и охриплость голоса. Б/Ф при назначении в качестве поддерживающей терапии и по потребности хорошо переносился, большинство побочных эффектов были легкими или умеренно выраженными и встречались с одинаковой частотой при всех лечебных режимах. Серьезные побочные эффекты возникали с частотой 1,7–7,5%, но только в 0,1–0,3% случаев они были признаны связанными с Б/Ф при применении для поддерживающей терапии и по потребности. В связи с разнонаправленными результатами исследований летальных исходов при тяжелой БА рекомендуется тщательное наблюдение за больными БА, получающими ДДБА.

Дозы. Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности рекомендуется взрослым больным с неадекватно контролируемой БА и высокой потребностью в препаратах для купирования симптомов, а также взрослым с предыдущими обострениями БА, требовавшими изменений лечения. Обычно в качестве поддерживающей терапии начальная доза составляет 2 ингаляции в день по 160/4,5 мкг, реже — 2 ингаляции 2 раза в день. Терапия по потребности состоит из 1 ингаляции при появлении симптомов БА, при сохранении симптомов ингаляцию можно повторить через несколько минут, но не более 6 ингаляций по поводу одного эпизода. Для больных, нуждающихся более чем в 8 ингаляциях по потребности в день, рекомендуется пересмотреть режим поддерживающей терапии.

В странах Европы Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности не рекомендуется для детей и подростков.

Место Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности в лечении БА. Лечение 3-й, 4-й и 5-й ступеней обычно включает КДБА по потребности. Замещение их комбинацией Б/Ф является новым направлением в лечении БА. Использование одного комбинированного ингалятора удобнее, упрощает лечение, улучшает точность выполнения пациентом врачебных назначений и может улучшить контроль над БА. Б/Ф в качестве поддерживающей терапии и по потребности не отличается от других режимов лечения БА, а во многом превосходит их, снижая частоту тяжелых обострений, госпитализаций и обращений за неотложной помощью, уменьшая суточную дозу ИГКС и/или потребность в препаратах для купирования симптомов.

Место Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов в ведении больных БА пока окончательно не определено, тем не менее этот режим включен в рекомендации GINA. Такой лечебный подход пока ограничен только комбинацией Б/Ф, поскольку не известно, может ли он использоваться для комбинаций других препаратов.

В большинстве исследований, показавших преимущества Б/Ф для поддержания контроля и купирования симптомов, включались больные со среднетяжелой или тяжелой, неконтролируемой БА, и результаты не могут экстраполироваться на больных с интермиттирующей БА или БА, хорошо контролируемой при монотерапии низкими дозами ИГКС.

*Перевод статьи McCormack P. L.,
Lyseng-Williamson K. A.
(Drugs. 2007. V. 67. № 16. P. 2407–2431).*

*Материал был ранее опубликован
в журнале "Научное обозрение
респираторной медицины", № 1, 2008.
Оригинал статьи находится в редакции.*