

Базисная терапия бронхиальной астмы: комбинация сальметерола/флутиказона пропionato

А.С. Белевский¹, Н.П. Княжеская²

Кафедра пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

¹ Профессор, зав. кафедрой

² К.м.н., доцент

Основной задачей лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля над заболеванием, который подразумевает, что у пациента нет ограничений в повседневной деятельности, практически отсутствуют симптомы болезни, нет необходимости в приеме препаратов по потребности и, что очень важно, вероятность обострений крайне низкая [1, 2]. В большинстве случаев достижение контроля над БА означает устранение любых проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной терапии.

После установления диагноза БА следует научить пациента распознавать даже незначительные симптомы и использовать препараты по потребности. Частое применение препаратов по потребности (более 2 раз в неделю) означает отсутствие контроля над заболеванием и, соответственно, необходимость повышения степени терапии.

Базисная терапия БА: основы

В 1970-х годах в клиническую практику вошли селективные агонисты β_2 -адренорецепторов, кото-

рые оказывали преимущественное действие на гладкую мускулатуру бронхов и обладали клинически незначимой активностью в отношении α - и β_1 -рецепторов [1]. В конце 1980-х годов были созданы и включены в терапию БА высоко-селективные длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА). И хотя ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) были и остаются основными противовоспалительными препаратами для лечения БА, включение в схему лечения ДДБА позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) [3–5].

• Ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -агонисты являются синергистами, что обусловлено их взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. •

Ингаляционные глюкокортикостероиды и ДДБА следует рассматривать как синергисты, что обусловлено их комплементарным действием на молекулярном и рецепторном уровнях [5–7]. Высокий

противовоспалительный эффект совместного использования ИГКС и ДДБА является аргументом в пользу применения такого терапевтического подхода при БА, которая сопровождается воспалением слизистой бронхов, ее отеком, эксудацией плазмы (повышением сосудистой проницаемости), гипертрофией гладкомышечных клеток и десквамацией эпителия.

В 2005, 2008 и 2010 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) проводилась дополнительная оценка безопасности ДДБА при БА. Был сделан вывод, что ДДБА могут назначаться только в дополнение к ИГКС, и даны соответствующие клинические рекомендации. При регулярном применении ДДБА для плановой терапии необходимо их сочетание с ИГКС [8].

Следует подчеркнуть, что лечение обострений отличается от базисной терапии БА. Среди бронхолитиков при обострении БА предпочтение надо отдавать короткодействующим β_2 -агонистам, должны быть своевременно назна-

чены системные глюкокортикостероиды (СГКС) [9].

Комбинация флутиказона пропионат + салметерол

Рассмотрим комбинацию флутиказона пропионата (ФП) и салметерола (САЛ). Оба компонента, входящие в состав комбинированных препаратов, применяются уже довольно давно: ФП – с 1993 г., салметерола ксинафоат – с 1990 г.

Флутиказона пропионат – один из самых высокоактивных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день. Он имеет низкую системную биодоступность (~1%), а абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. Флутиказона пропионат обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и имеет длительную связь с рецептором. Для предотвращения осиплости голоса и развития кандидоза при приеме ФП следует соблюдать те же правила, что и при приеме других ИГКС, т.е. полоскать рот и горло водой после ингаляции. В связи с высоким противовоспалительным действием ФП показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от СГКС [10].

Салметерола ксинафоат относится к ингаляционным ДДБА. В клинических исследованиях установлено, что ДДБА оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки, ингибируют IgE-опосредованное (IgE – иммуноглобулин E) высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению системной и местной концентрации гистамина [11]. Салметерол обладает и рядом неожиданных

свойств, в частности, препарат вызывает снижение патогенности *P. aeruginosa* и оказывает протективный эффект в отношении *H. influenzae* в культурах эпителия респираторного тракта [12, 13].

Салметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. В соответствии с действующими рекомендациями он не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступов затрудненного дыхания.

Салметерол назначается только в качестве одного из компонентов базисной терапии и не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии и для купирования приступов затрудненного дыхания.

Салметерол является высокобезопасным препаратом, что доказано в многочисленных клинических исследованиях. Так, согласно данным С. J. Cates, T. J. Lasserson, ингаляционное применение САЛ в дозе 50 мкг 2 раза в день у больных БА редко сопровождалось нежелательными эффектами. Частота их развития не различалась у пациентов, принимавших САЛ, и у пациентов, использовавших формотерол в стандартной дозе [14].

Для базисной терапии БА следует использовать только рекомендованные дозы САЛ (в комбинации с ИГКС), а для купирования симптомов – короткодействующие β_2 -агонисты.

Первым препаратом с фиксированной комбинацией был Серетид, содержащий ФП и САЛ.

В исследовании S. Kirby et al. при использовании комбинации САЛ и ФП у здоровых людей не наблюдалось каких-либо системных фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий [15]. В исследовании GOAL (Gaining Optimal Asthma control), результаты которого легли в основу стратегии контроля БА, были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии ИГКС + ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА [16]. Благодаря данному исследованию GOAL был сделан важный вывод о том, что улучшить результаты лечения можно, повысив требования к целям лечения, что, в свою очередь, обусловит необходимость выбора наиболее эффективной базисной терапии.

В исследовании N. C. Barnes et al. у пациентов с персистирующей БА стартовая терапия САЛ/ФП в сравнении с ФП обеспечивала в 1,65 раза более вероятное достижение хорошо контролируемой БА у пациентов с двумя признаками плохого контроля БА до лечения и в 2,60 раза более вероятное достижение хорошего контроля БА у пациентов с тремя признаками плохого контроля БА до лечения [17].

Препарат Сальмекорт

Оригинальный препарат с фиксированной комбинацией ФП и САЛ Серетид широко и с успехом применяется для лечения БА и ХОБЛ в дозированном аэрозольном и порошковом ингаляторах.

Использование оригинальных препаратов возможно только при получении достоверно доказанных результатов лечения, отработанных в клинических исследованиях по

изучению безопасности и эффективности. Так, на каждой стадии клинического исследования, а затем в течение ряда лет после вывода препарата на рынок фиксируются все до единой неблагоприятные реакции. Эти условия определяют цену оригинальных препаратов.

Когда истекает срок действия патента оригинального препарата, для наиболее успешных медикаментов начинается выпуск дженериков — препаратов-копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть полной, так как на нее автоматически ретранслируются результаты клинических исследований оригинального препарата. Дженерики всегда дешевле оригинальных препаратов, что расширяет возможности терапии. Требования Всемирной организации здравоохранения к дженерикам довольно жесткие, а именно необходима фармацевтическая и терапевтическая эквивалентность (т.е. препарат должен действовать точно так же, как оригинальный). Основное требование к дженерикам — сопоставимость безопасности и эффективности в сравнении с оригинальным препаратом.

В настоящее время в России зарегистрирована новая комбинация ФП и САЛ с торговым названием Сальмекорт; в этом препарате указанная комбинация соответствует по дозировке оригинальному препарату, выпускаемому в форме дозированного аэрозольного ингалятора.

Сальмекорт отвечает жестким требованиям современной фармацевтической промышленности. В России было проведено открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование

по сопоставлению эффективности препарата Сальмекорт (25/250 мкг) в форме аэрозоля для ингаляций дозированного с препаратом Серетид (25/250 мкг) в форме аэрозоля для ингаляций дозированного у пациентов с персистирующей БА.

Целью исследования являлось установление не меньших, чем у Серетида, эффективности и безопасности препарата Сальмекорт при 12-недельном лечении пациентов с персистирующей БА, нуждающихся в комбинированной терапии высокими дозами ИГКС и ДДБА [18, 19].

Задачи исследования:

1) сравнительная оценка уровня контроля БА и его динамики в течение исследования;

2) сравнительная оценка безопасности и переносимости препаратов Сальмекорт и Серетид.

В проекте принимали участие врачи из пяти ведущих медицинских учреждений России. Диагноз БА устанавливался врачом в соответствии с практикой лечебного учреждения. На скрининговом этапе в исследование было включено 113 пациентов. Оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения и стабильность заболевания, после чего 107 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения и критериям рандомизации, были рандомизированы в две лечебные группы.

Пациентам 1-й группы ($n = 56$) был назначен Сальмекорт, аэрозоль для ингаляций дозированный 25/250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день. Пациентам 2-й группы ($n = 51$) был назначен Серетид, аэрозоль для ингаляций дозиро-

ванный 25/250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день. Первый прием препаратов проводился в центре под наблюдением медицинского персонала после выполнения спирометрии. Исследователь инструктировал пациентов по технике ингаляций препаратов.

Пациенты принимали препараты ежедневно в течение 12 нед. У них систематически проводилась спирометрия. Пациенты ежедневно вели дневник (утром и вечером записывали показатели пикфлоуметрии, а также наличие симптомов БА и потребность в бронходилататорах). В период проведения исследуемой терапии было предусмотрено 3 визита пациентов в центр с периодичностью 4 нед. После завершающего визита на 85-й день от начала лечения участие пациента в исследовании прекращалось, дальнейшее его ведение осуществлялось лечащим врачом.

При анализе частоты возникновения нежелательных явлений, проведенном с использованием методики bootstrap, не было выявлено статистически значимой разницы между группами терапии по этому параметру.

Ни в одном случае не было отмечено развития кандидозного поражения слизистых ротоглотки на фоне применения исследуемых препаратов.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- эффективность препарата Сальмекорт (25/250 мкг) в форме аэрозоля для ингаляций дозированного при 12-недельном лечении пациентов с персистирующей БА была не меньше эффективности препарата Серетид (25/250 мкг)

в форме дозированного аэрозоля для ингаляций;

- на основании полученных данных о безопасности можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и переносимости препарата Сальмекорт (25/250 мкг) в форме дозированного аэрозоля для ингаляций.

Следует помнить о том, что и Селетид, и Сальмекорт не назначают для купирования симптомов и лечения обострений БА. Для этих целей предпочтительно использовать короткодействующие β_2 -агонисты, по показаниям назначают СГКС. При необходимости увеличения дозы ИГКС не следует превышать допустимые дозы САЛ. В этом случае следует назначить больному

препарат с более высоким содержанием ФП. При соблюдении этих рекомендаций Сальмекорт полностью соответствует современным критериям безопасности и эффективности препаратов базисной терапии БА.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2014. <http://ginasthma.org>
2. Bateman E.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. P. 600.
3. Djukanovic R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 669.
4. Suissa S. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 332.
5. Woolcock A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 1481.
6. Greening A.P. et al. // Lancet. 1994. V. 344. P. 219.
7. Roth M. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1293.
8. <http://www.fda.gov/>
9. Княжеская Н.П. и др. // Рус. мед. журн. 2013. № 7. С. 368.
10. Pauwels R.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 827.
11. Li X. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1493.
12. Dowling R.B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 327.
13. Dowling R.B. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. P. 86.
14. Cates C.J., Lasserson T.J. // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. V. 3. CD007695.
15. Kirby S. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001. V. 56. P. 781.
16. Bateman E.D. et al.; GOAL Investigators Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
17. Barnes N.C. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 2358.
18. Отчет клинического исследования. Протокол: GL-SF/2012-1. Исследуемый препарат Сальмекорт (25/250 мкг) в форме аэрозоля для ингаляций дозированного.
19. Княжеская Н.П., Осипова Г.Л. // Рус. мед. журн. 2015. № 4. С. 216.