

Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при применении комбинации флутиказона пропионата и салметерола

Н.П. Княжеская

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных заболеваний в современном мире. По данным Masoli M. et al., БА страдает около 300 млн. человек во всем мире, а к 2025 г. их число увеличится еще на 100 млн.

Несмотря на то что в последние два десятилетия отмечен безусловный прогресс как в диагностике, так и в лечении БА, тем не менее ряд вопросов диагностики и лечения этого заболевания остаются актуальными. В 2006 г. исполнительный комитет “Глобальной инициативы по бронхиальной астме” (Global Initiative for Asthma, GINA) рекомендовал не только включить в обновленный доклад новые научные данные, но и применить более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести. С учетом этих рекомендаций основной задачей лечения БА является достижение и поддержание контроля заболевания. Это означает, что у пациентов отсутствуют (или минимально выражены) симптомы болезни, нет ограничений в повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, а частота обострений крайне низка. Иными словами, с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии следует добиваться устранения проявлений заболевания. В GINA подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, и особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля БА и необходимость пересмотра терапии.

В основе стратегии достижения и поддержания контроля БА лежит ступенчатый подход, согласно которому объем проводимой терапии зависит от выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Основой лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА является комбинированная терапия **ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)** и β_2 -агонистами **длительного действия (ДД)**. Метаанализ многих исследований показал, что включение ингаляционных β_2 -агонистов ДД в схе-

му лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А).

Комплементарные взаимодействия ИГКС и β_2 -агонистов ДД вовлекают следующие механизмы. ИГКС увеличивают количество β -рецепторов и повышают их активность, а β_2 -агонисты ДД, в свою очередь, запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводя к активированию рецептора к глюкокортикостероидам и облегчая транслокацию активного глюкокортикостероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени. Это приводит к усилению противовоспалительной активности ИГКС и вновь, в свою очередь, к повышению синтеза и чувствительности β -рецепторов.

Врачам следует помнить, что использование монотерапии β_2 -агонистами приводит к развитию феномена “down”-регуляции β_2 -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов вплоть до развития тяжелого обострения БА. Существующие руководства по терапии БА предусматривают раннее назначение ИГКС, особенно в тех случаях, когда пациент более 4 раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения симптомов. Применение β_2 -агонистов ДД для плановой терапии требует обязательного сочетания их с ИГКС.

В 2005, 2008 и 2010 годах FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США) проводило дополнительную оценку безопасности применения β_2 -агонистов ДД при БА. Причиной для беспокойства послужили данные о повышении риска тяжелых обострений БА у некоторых пациентов, получавших салметерол. Из полученных данных анализа следует, что повышенный риск нежелательных исходов отмечается у определенной группы пациентов: у афроамериканцев, не получавших терапии ИГКС до начала лечения салметеролом. Также отмечалось повышение риска тяжелых обострений в тех случаях, когда лечение салметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющего-

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.

ся обострения БА. Таким образом, риск связан с использованием салметерола с нарушениями действующей инструкции к препарату (назначение салметерола в отсутствие терапии ИГКС или в период обострения БА). Следует подчеркнуть, что салметерол является высокобезопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В соответствии с действующими рекомендациями салметерол является препаратом базисной терапии и не применяется при обострении БА, а также для купирования приступов.

Возможность эффективного лечения БА с использованием **комбинированной терапии** ИГКС и β_2 -агонистами ДД привела к внедрению в клиническую практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и β_2 -агонистов ДД в одном ингаляторе. Такой режим терапии позволяет больным почувствовать облегчение симптомов благодаря β_2 -агонистам ДД (тем самым улучшается комплайнс) и одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль заболевания. Кроме того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и непрямые затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

В настоящее время в России представлены следующие фиксированные комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД: флутиказона пропионат (ФП) + салметерол (Серетид, Тевакомб), будесонид + формотерол (Симбикорт), беклометазона дипропионат + формотерол (Фостер).

Рассмотрим подробнее комбинацию **салметерол + флутиказона пропионат** (С/ФП). Компоненты, входящие в состав Серетида и Тевакомба, применяются достаточно давно: флутиказона пропионат – с 1993 г., салметерола ксинафоат – с 1990 г.

Флутиказона пропионат на сегодняшний день является одним из самых высокоактивных ИГКС. Эквивалентные терапевтические (эквипотентные) дозы ФП почти в два раза меньше, чем у беклометазона дипропионата. ФП имеет низкую пероральную биодоступность (около 1%), а абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. ФП обладает высоким сродством к рецепторам и образует с ними длительную связь. Дозы ФП должны подбираться строго индивидуально в зависимости от тяжести течения БА, ответа на противовоспалительную терапию и индивидуальной чувствительности пациента. В связи с выраженным противовоспалительным действием ФП особенно показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от системных глюкокортикостероидов. Для предотвращения местных нежелательных явлений (осиплости голоса и орофарингеального кандидоза) при приеме ФП следует соблюдать те же правила, что и при приеме других ИГКС: после ингаляции полоскать рот и горло водой.

Салметерол относится к ингаляционным β_2 -агонистам длительного действия с медленным началом действия. Исследования конца 1990-х годов показали, что применение β_2 -агонистов ДД (салметерола и формотерола)

позволяет не только предупредить ночные симптомы БА и постнагрузочный бронхоспазм, но и уменьшить дозу ИГКС, необходимую для достижения адекватного контроля БА.

Проведенные клинические исследования показали, что β_2 -агонисты ДД помимо бронхолитического эффекта оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки и ингибируют опосредованное иммуноглобулинами класса Е высвобождение гистамина из тучных клеток, что приводит к уменьшению местной и системной концентрации гистамина, а также уменьшают проницаемость легочных капилляров. Важно отметить, что противовоспалительные эффекты β_2 -агонистов ДД не могут играть определяющую роль у больных БА, так как снижение чувствительности (десенситизация) и “down”-регуляция (уменьшение количества) β_2 -адренорецепторов в клетках воспаления возникают еще быстрее, чем в миоцитах бронхов. Поэтому при систематическом приеме β_2 -агонистов ДД толерантность к их противовоспалительным эффектам развивается достаточно быстро. Однако благодаря тому, что ИГКС способны увеличивать число и усиливать функцию β_2 -адренорецепторов, при совместном назначении с ИГКС противовоспалительная активность β_2 -агонистов ДД может проявляться клинически.

Салметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. Следует использовать только рекомендованные дозы, а для купирования симптомов применять β_2 -агонисты короткого действия. Салметерол обладает рядом неожиданных свойств, в частности он вызывает протективный эффект в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* в культурах эпителиальных клеток респираторного тракта.

Существует несколько потенциальных механизмов, способных объяснить превосходство С/ФП над монотерапией ФП. Кроме непосредственно бронхолитического эффекта, β_2 -агонисты ДД могут оказывать определенное влияние на иннервацию слизистой оболочки бронхов и угнетать дегрануляцию тучных клеток, тем самым потенцируя противовоспалительное действие ИГКС. ИГКС, в свою очередь, противостоят десенситизации β_2 -адренорецепторов, наблюдающейся при их постоянной стимуляции, что может способствовать длительному сохранению выраженного эффекта β_2 -агонистов. Выраженный противовоспалительный эффект при совместном использовании ИГКС и β_2 -агонистов ДД является аргументом в пользу применения такого терапевтического подхода при БА, которая сопровождается воспалением слизистой оболочки бронхов, ее отеком, экссудацией плазмы (повышением сосудистой проницаемости), гипертрофией гладкомышечных клеток и десквамацией эпителия. Результаты исследования GOAL (Gaining Optimal Asthma Control), которые легли в основу стратегии контроля БА, демонстрируют преимущества комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД (в частности, флутиказона пропионатом и салметеролом) при легкой и среднетяжелой БА.

Имеются доказательства того, что непродолжительные по времени изменения бронхиальной гиперреактивности в большей степени определяются активностью воспаления, в то время как ухудшение функции легких связано с медленно прогрессирующим увеличением реактивности бронхов. Бронхиальная гиперреактивность представляет собой чрезмерно выраженную бронхоконстрикторную реакцию бронхов на действие неспецифических раздражителей, имеющую сложные механизмы развития, которые включают не только воспаление, но также нарушенную нейрональную (холинергическую, адренергическую и NO-зависимую) регуляцию тонуса гладкомышечных клеток. Поэтому неудивительно, что комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистами ДД, воздействующая на воспалительный и невоспалительный компоненты патогенеза бронхиальной гиперреактивности (даже на самых ранних стадиях заболевания), является предметом всестороннего изучения.

Комбинированное применение ИГКС и β_2 -агонистов ДД является рациональным подходом к терапии БА, поскольку оба класса лекарственных средств способны активировать глюкокортикостероидные рецепторы, вследствие чего появляется возможность использовать меньшие дозы ИГКС при большей клинической эффективности и снижении риска нежелательных явлений. Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что пациенты с признаками неконтролируемой БА достигали контроля значительно быстрее и в большем проценте случаев при стартовой терапии комбинированными препаратами, чем при монотерапии ИГКС. Наиболее существенные преимущества комбинированной терапии выявлены в

отношении показателей утренней пиковой скорости выдоха, доли свободных от симптомов дней и ночей, а также потребности в препаратах для быстрого купирования симптомов.

В настоящее время в России зарегистрирована новая комбинация ФП и салметерола в дозированном аэрозольном ингаляторе с торговым названием Тевакомб, что позволит сделать современное лечение БА еще более доступным.

Рекомендуемая литература

- Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
 Bateman E.D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
 Condemi J.J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999. V. 82. P. 383.
 Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006 // <http://www.ginasthma.com>
 Greening A.P. et al. // Lancet. 1994. V. 344. P. 219.
 Kirby S. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001. V. 56. P. 781.
 Li X. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1493.
 Lim K.G. // Mayo Clin. Proc. 2002. V. 77. P. 1333.
 Lundback B. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. № 1. P. 2.
 Masoli M. et al. // Allergy. 2004. V. 59. P. 469.
 O'Connor B.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. P. 1204.
 Palmquist M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 1. P. 244.
 Stempel D.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 109. P. 433.
 Stoloff S. et al. // Pharmacotherapy. 2002. V. 22. P. 212.
 Woolcock A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 1481. ●



Читайте журнал “Нервы” – журнал популярных образовательных программ в неврологии

Выпускается Издательским холдингом “Атмосфера” при научной поддержке НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова

(гл. ред. – проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. – проф. В.А. Парфенов).

Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, членов общественных организаций пациентов и их родственников, слушателей школ по гипертонии, инсульту, а также для всех, кто интересуется новыми возможностями диагностики, лечения, профилактики и реабилитации в неврологии.