

Возможности свободной комбинации формотерола и будесонида в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

А.А. Визель

Подходы к лечению **бронхиальной астмы (БА)** в течение последних десятилетий претерпевали существенные изменения. Появление **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)** и селективных β_2 -агонистов стало основой эффективной и безопасной терапии БА. Следующим шагом явилось создание β_2 -агонистов **длительного действия (ДД)**, обеспечивающих бронходилатацию в течение 12 ч. Затем были разработаны сочетания ИГКС с β_2 -агонистами ДД, причем назначение ИГКС стало обязательным условием применения β_2 -агонистов ДД у пациентов с БА [1]. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов ДД к регулярной терапии ИГКС позволяет достичь контроля БА у большего числа пациентов, быстрее и меньшей дозой ИГКС по сравнению с монотерапией этими препаратами [2, 3].

Больные могут регулярно получать фиксированные комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД и дополнять терапию бронхолитиком **короткого действия (КД)** по потребности, используя два препарата (и два устройства их доставки). Для комбинации формотерол/будесонид одобрена практика применения одного ингалятора и для поддерживающей терапии, и по потребности, что подразумевает использование двух препаратов в фиксированной дозе в одном устройстве.

Путем к совершенствованию лечения БА стало гибкое дозирование двух компонентов этой схемы (формотерола и будесонида) при их раздельном использовании посредством одного устройства. Такой подход сохраняет логику последовательного применения бронхолитического и противовоспалительного средства и в то же время обеспечивает возможность быстрого управления лечением (т.е. раздельного изменения дозы каждого из компонентов), что важно при таком вариабельном заболевании, как БА.

Действенность подобного подхода изучалась в российском **исследовании ФРИСТАЙЛ** – проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании эффективности и безопасности Форадила Комби у пациентов с БА, в которое было включено 1278 пациентов. Анализ общей группы исследования был опубликован ранее [4], причем была показана высокая эффективность и безопасность Форадила

Комби, а полный контроль БА был достигнут у 83,8% пациентов. В настоящей работе мы рассмотрим наиболее тяжелую подгруппу пациентов в этом исследовании ($n = 22$), у которых **объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)** составлял менее 50% от должного.

Целью исследования было изучение эффективности, безопасности и удобства использования Форадила Комби у пациентов с БА по следующим параметрам:

- снижение частоты дневных и ночных симптомов, улучшение показателей функции внешнего дыхания, сокращение применения β_2 -агонистов КД, снижение частоты обострений, достижение контроля БА;
- приверженность пациентов проводимой терапии в течение 6 мес (комплаинс), а также удобство применения пациентами данной комбинации и ингаляционного устройства (Аэролайзера);
- безопасность терапии;
- динамика показателей качества жизни.

Материал и методы

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, подписавшие согласие на сбор медицинских данных. У всех пациентов диагноз БА был установлен в соответствии с критериями “Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы” (GINA) [1]. Все пациенты имели показания для назначения Форадила Комби (Новартис Фарма, Швейцария) согласно инструкции по применению: БА, недостаточно контролируемая приемом ИГКС и β_2 -агонистов КД в качестве терапии по требованию или недостаточно контролируемая приемом любой другой комбинации ИГКС и β_2 -агониста ДД (фиксированной или свободной). Эквивалентная доза ИГКС, которую пациенты должны были использовать как минимум в течение 1 мес перед включением в исследование, составляла не менее 500 мкг беклометазона дипропионата (БДП).

В исследование не включались пациенты с обострением БА или респираторной инфекцией, с повышенной чувствительностью к формотеролу, будесониду или другому компоненту Форадила Комби, с хронической обструктивной болезнью легких или с нестабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоци-

Александр Андреевич Визель – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

ции и было одобрено Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, а также локальными этическими комитетами центров.

Дизайн исследования

Продолжительность наблюдения составила примерно 6 мес; за это время пациенты были осмотрены врачами-исследователями не менее 5 раз: при включении в исследование, а также спустя 1, 2, 3 и 6 мес. На каждом визите врач оценивал уровень контроля БА по критериям GINA [1] и тесту Asthma Control Questionnaire (ACQ), частоту симптомов БА и потребность в ингаляциях β_2 -агонистов для их купирования за последнюю неделю, а также собирал информацию об обострениях БА и нежелательных явлениях (НЯ), возникавших в ходе лечения. На первом визите у всех больных выяснялось количество обострений, госпитализаций и вызовов скорой помощи в течение 1 года до включения в исследование.

Схему лечения и дозы Форадилла Комби выбирал врач с учетом степени тяжести и уровня контроля БА. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляла 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в сутки. Поддерживающая доза будесонида составляла 200–400 мкг 2 раза в сутки. Через 3 мес применения Форадилла Комби в соответствии с рекомендациями GINA врач мог увеличить дозу будесонида в том случае, если у больного не был достигнут контроль БА, или уменьшить дозу на 25% у больных с полным контролем БА.

Безопасность терапии Форадиллом Комби оценивалась по числу всех НЯ и серьезных НЯ, зарегистрированных в ходе наблюдения. В оценку безопасности лечения включали всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Результаты исследования

В подгруппу пациентов с ОФВ₁ <50% от должного вошло 22 человека: 41% мужчин, средний возраст 52,4 ± 13,7 года. Среднетяжелая персистирующая БА имела у 11 пациентов, тяжелая персистирующая БА – также у 11 пациентов; длительность заболевания составила в среднем 17,3 ± 9,4 года, исходный ОФВ₁ – 45,3 ± 4,7% от должного. Поскольку у больных этой подгруппы исходно имелись более выраженные нарушения бронхиальной проходимости и плохой контроль БА, чем у всей исследуемой выборки, возникла потребность в отдельном анализе этих данных.

Лечение

В соответствии с критериями включения все пациенты исходно в качестве базисной терапии получали ИГКС, а также различные бронхолитические препараты.

Из 22 пациентов 15 (68%) получали монотерапию ИГКС (без β_2 -агонистов ДД): 14 – БДП и 1 – флутиказона пропионат. Свободные комбинации β_2 -агонистов ДД и ИГКС (БДП и формотерола) принимали 3 пациента (14%). Фиксированные комбинации β_2 -агонистов ДД и ИГКС использовали

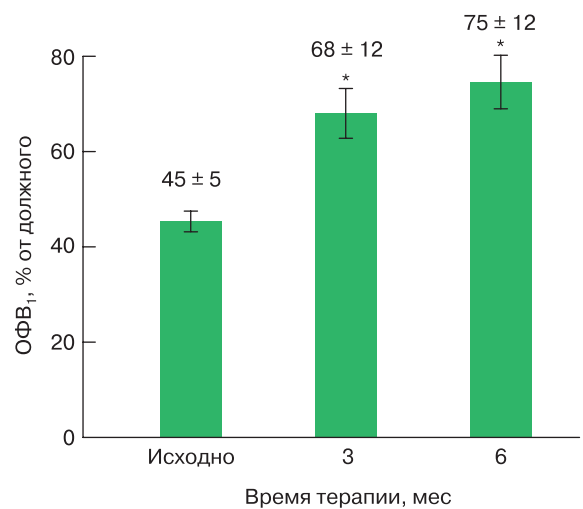


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ на фоне терапии Форадиллом Комби. * Различия по сравнению с исходными значениями достоверны, $p < 0,0001$.

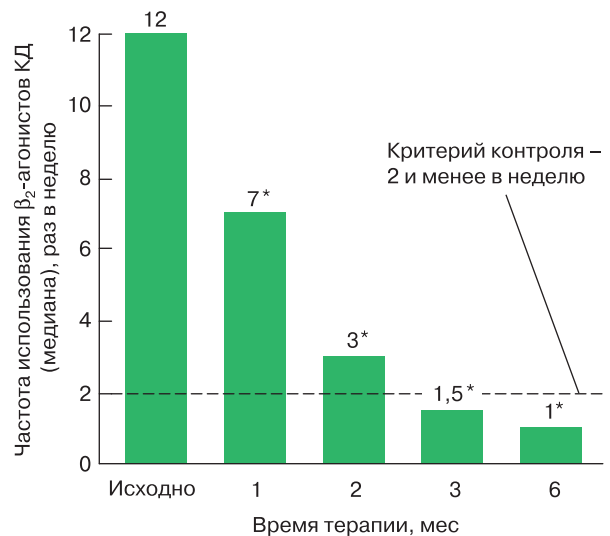


Рис. 2. Динамика потребности в β_2 -агонистах КД на фоне терапии Форадиллом Комби. * Различия по сравнению с исходными значениями достоверны, $p < 0,001$.

4 пациента (18%): формотерол/будесонид – 2 пациента, салметерол/флутиказона пропионат – 2 пациента.

При анализе предшествующей терапии выявлено преобладание монотерапии ИГКС, что, вероятно, и не позволяло обеспечить контроль БА.

Во время исследования будесонид (в составе Форадилла Комби) исходно был назначен в суточной дозе 800 мкг 21 пациенту, в дозе 400 мкг – только 1 больному. Через 6 мес терапии будесонид в дозе 800 мкг/сут продолжали принимать 18 пациентов, а в дозе 400 мкг/сут – 4 человека.

Показатели спирометрии

Несмотря на малую численность подгруппы, при парных сравнениях с помощью критерия Вилкоксона выявлен статистически достоверный прирост ОФВ₁ через 3 и 6 мес

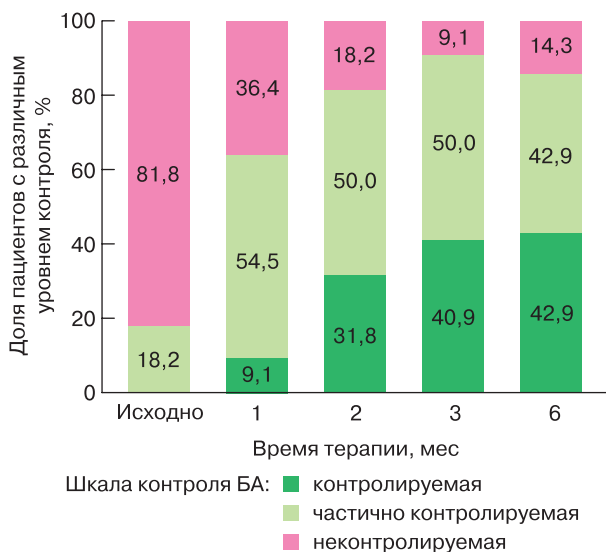


Рис. 3. Динамика контроля БА на фоне терапии Форадиллом Комби (по критериям GINA).

применения Форадилла Комби (рис. 1). Через 6 мес терапии ОФВ₁ достиг 75% от должного (исходно – 45% от должного).

Применение β₂-агонистов КД по потребности

Важным индикатором контроля БА служит потребность в применении β₂-агонистов КД. Медиана потребности в этих препаратах за время наблюдения снизилась с 12 до 1 ингаляции в неделю, достигнув критерия контроля (не более двух ингаляций в неделю) через 3 мес терапии Форадиллом Комби (рис. 2).

Качество жизни

Исходно у пациентов был крайне низкий показатель качества жизни, определенный по визуально-аналоговой шкале вопросника EQ-5D (40,1 ± 20,4 балла). На фоне терапии Форадиллом Комби качество жизни достоверно повысилось: через 3 мес терапии этот показатель достиг 72,4 ± ± 14,3 балла, а через 6 мес – 78,9 ± 12,3 балла.

Контроль БА и риск обострений в будущем

Полного контроля БА по критериям GINA на момент начала лечения не было ни у одного пациента из подгруппы, а у 18,2% контроль БА был частичным. После лечения свободной комбинацией формотерола и будесонида полный контроль БА был достигнут в 42,9% случаев, столько же больных добились частичного контроля (рис. 3).

Как было показано O’Byrne P.M. et al. [5], полному контролю, частичному контролю и отсутствию контроля БА соответствуют значения теста ACQ-5 0,39; 0,78 и 1,63 балла. Эти значения также могут служить факторами риска обострений БА в будущем (низкий, умеренный, высокий). Полученные в нашем исследовании результаты теста ACQ-5 также свидетельствовали о существенном улучшении контроля БА: оценка по тесту ACQ-5 уменьшилась с 3,38 до 1,09 балла. Вывести пациентов из зоны высокого риска обострений удалось через 3 мес терапии (рис. 4).

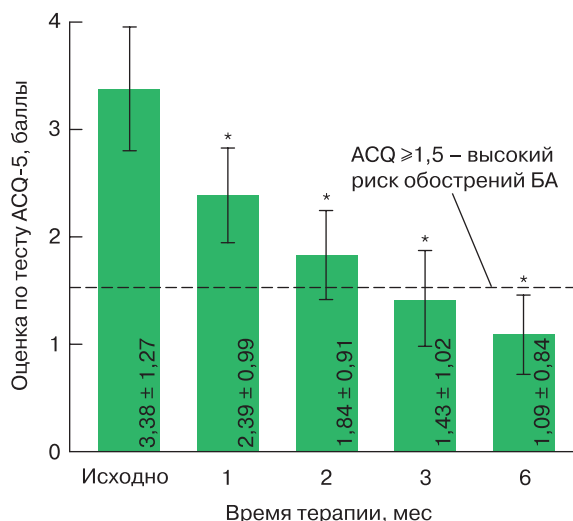


Рис. 4. Динамика контроля БА по тесту ACQ-5 на фоне терапии Форадиллом Комби. * Различия по сравнению с исходными значениями достоверны, p < 0,0001.

Обострения БА

Доля пациентов, у которых возникали обострения БА, требовавшие госпитализации, вызова скорой помощи или применения системных глюкокортикостероидов (СГКС), за 6 мес лечения Форадиллом Комби оказалась в 8–10 раз меньше (p < 0,004), чем за аналогичный период до начала исследования (рис. 5). Это позволяет предположить, что терапия Форадиллом Комби может обусловить существенное снижение затрат на лечение больных БА, поскольку именно стоимость стационарного лечения составляет значительную часть бремени, которое несет общественное здравоохранение.

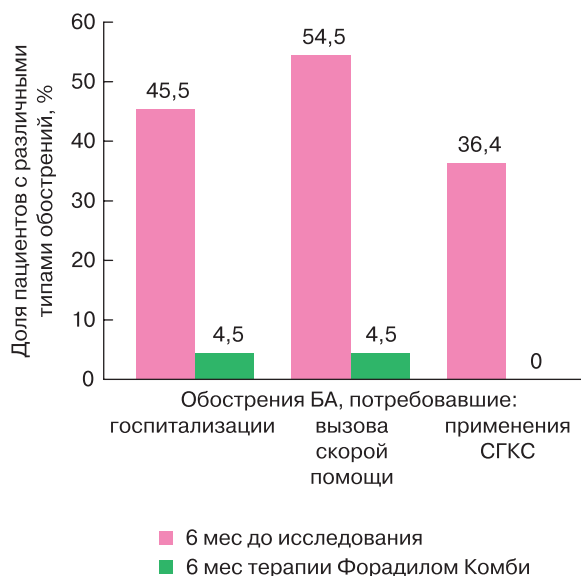


Рис. 5. Частота обострений БА, потребовавших госпитализации, вызовов скорой помощи или применения СГКС, в течение 6 мес до исследования и в течение 6 мес применения Форадилла Комби.

Безопасность и удобство применения

Поскольку рассматриваемая нами подгруппа была не-большой, то отдельный расчет статистики по безопасности для нее не производился. Однако правомерно будет привести результаты для всех пациентов, участвовавших в исследовании.

В течение 6 мес наблюдения было зарегистрировано 108 случаев НЯ у 59 пациентов (от 1 до 10 НЯ у одного пациента) среди всех включенных в исследование больных ($n = 1278$). Чаще всего отмечались: першение в горле (0,7% случаев), осиплость голоса (0,6%), сердцебиение (0,6%), одышка (0,5%) и острая респираторная вирусная инфекция (0,5%).

Также было доказано положительное отношение пациентов к ингаляционному устройству – Аэролайзеру. К моменту завершения исследования 99,4% пациентов оценивали Аэролайзер как удобное или очень удобное ингаляционное устройство, притом что только 60,6% пациентов так оценивали другие ингаляционные устройства, которые они использовали раньше.

Обсуждение

Анализ данных подгруппы пациентов из исследования ФРИСТАЙЛ с ОФВ₁ <50% от должного показал, что Форадил Комби обладает высокой эффективностью у таких больных БА. Необходимо еще раз подчеркнуть, что мы рассматривали наиболее тяжелую группу пациентов, ни у одного из которых не было полного контроля БА в начале исследования. Это тем более важно, поскольку пациенты включались в исследование из рутинной клинической практики ведения БА. Опрос, проведенный компанией GfK в 2011 г. среди пульмонологов, аллергологов и терапевтов, показал, что врачи считают БА контролируемой у 49–59% своих пациентов, частично контролируемой – у 30–36%, неконтролируемой – у 10–16%. При этом считали, что контролируемой БА соответствует частота приема β_2 -агонистов КД до 2 раз в день, 24–41% врачей, 3–6 раз в неделю – 21–34%, 2 раза в неделю – 8–14%.

В представленном субанализе исследования удалось достичь полного контроля БА в 43% случаев. Медиана частоты приема β_2 -агонистов КД составляла 12 раз в неделю в начале исследования и всего 1 раз – через 6 мес терапии. ОФВ₁ повысился с 45,3 до 74,6% от должного к концу периода лечения (в основной группе – с 66,5 до 86,6% от должного). Также удалось значительно сократить число обострений, вызовов скорой помощи и назначения СГКС по поводу БА.

Было бы неправильно рассматривать представленные данные без учета накопленных знаний по используемым ингаляционным устройствам. Форадил Комби применяют с помощью ингалятора Аэролайзер – хорошо изученного и удобного устройства с минимальным количеством ошибок при использовании. Аэролайзер обладает меньшим внутренним сопротивлением по сравнению с порошковыми ингаляторами Мультидиск и Турбухалер (0,018; 0,032 и 0,037 кПа/л/мин соответственно) [6]. Абсолютно правиль-

ным является сравнение данных цифр с уровнем сопротивления, которое может преодолеть пациент на вдохе. Если у здоровых добровольцев этот уровень составляет в среднем 0,038 кПа/л/мин, то у пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией – только 0,015–0,020 кПа/л/мин.

Показано, что при всех изучавшихся скоростях вдоха (30, 60 и 90 л/мин) доставляемая из Аэролайзера доза формотерола составляет от 80 до 90% номинальной дозы (12 мкг) [7]. Скорость вдоха варьирует в зависимости от возраста, пола и антропометрических данных пациента и, безусловно, снижается при выраженной бронхиальной обструкции. В этом же исследовании было показано, что при низких скоростях вдоха (30 и 60 л/мин) Аэролайзер доставлял большее количество респираторных частиц размером $\leq 5,0$ мкм, чем Турбухалер.

Следует также упомянуть количество ошибок, которые допускают пациенты при использовании того или иного ингаляционного устройства. В клинических исследованиях было неоднократно показано, что использование Аэролайзера сопровождается наименьшим количеством ошибок [8].

Заключение

Анализ подгруппы пациентов из исследования ФРИСТАЙЛ с неконтролируемой БА и ОФВ₁ <50% от должного показал высокую эффективность и безопасность Форадил Комби. На фоне лечения Форадил Комби полный контроль БА был достигнут у 42,9% больных с исходно низким ОФВ₁.

Применение свободной комбинации формотерола и будесонида позволило значительно:

- улучшить функцию легких;
- сократить потребность в β_2 -агонистах КД;
- повысить качество жизни;
- уменьшить число обострений, требующих госпитализации, вызовов скорой помощи или назначения СГКС.

Как приведенные результаты исследования ФРИСТАЙЛ, так и данные литературы позволяют утверждать, что применение Форадил Комби у пациентов с тяжелой БА обеспечивает существенное улучшение контроля БА. К числу факторов, способствующих успеху терапии Форадил Комби, относятся возможность раздельного изменения доз формотерола и будесонида и оптимальные свойства ингаляционного устройства Аэролайзер.

Список литературы

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009.
2. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
3. Condemi J.J. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999. V. 82. P. 383.
4. Чучалин А.Г. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. № 2. С. 26.
5. O'Byrne P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 36. P. 269.
6. Drug Targeting Organ-Specific Strategies / Ed. by G. Molema, D.K.F. Meijer. Weinheim; N.Y., 2001. P. 107.
7. Chew N.Y., Chan H.K. // J. Aerosol. Med. 2001. V. 14. P. 495.
8. Molimard M. et al. // J. Aerosol. Med. 2003. V. 16. P. 249. ●