

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ – ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ

Ю. В. Пономарева

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний у людей, и встречается более чем у 300 млн человек на Земле [5]. По данным эпидемиологических исследований, в России страдает этим заболеванием около 7 % взрослого населения и 10 % детей и подростков [1]. Несмотря на снижение показателей смертности от астмы за последние 20 лет, что связано с широким внедрением национальных рекомендаций по диагностике и лечению БА в реальную клиническую практику и назначению современных препаратов базисной противовоспалительной терапии в первую очередь ингаляционных глюкокортикостероидов, течение этого заболевания по-прежнему значительно влияет на качество жизни и долгосрочный прогноз пациентов. К сожалению, один из 250 случаев смертей приходится на БА, причем в большинстве случаев эти смерти можно предотвратить [5]. На сегодняшний день, две категории пациентов, страдающих БА, являются наиболее проблемными – с легким течением и тяжелой неконтролируемой формой. Легкое течение, которое отмечается у большинства астматиков, часто не вызывает беспокойности как у самих пациентов, так и у многих врачей [2]. Именно в этой категории пациентов наибольший процент поздно диагностированной астмы. Вместе с тем доказано, что треть всех тяжелых обострений и 20 % смертей по причине БА происходит у пациентов с симптомами реже 1 раза в неделю [6]. Причиной обострений БА и неконтролируемого течения часто является неправильное и/или несвоевременное назначение базисной терапии, а в ряде случаев – поздняя диагностика заболевания. Тяжелая рефрактерная к терапии астма встречается у 5–10 % астматиков, ее течение связано с низким качеством жизни, высоким риском фатальных обострений и высокими расходами системы здравоохранения на оказания медицинской помощи [3]. У пациентов с тяжелым тече-

нием астмы требуется своевременное решение вопроса о назначении современной биологической терапии. Это приводит к лучшему контролю симптомов и повышению качества жизни пациентов, а также улучшает прогноз [7]. Несмотря на высокую стоимость препаратов на основе моноклональных антител, снижение затрат на оказания стационарной помощи в случае тяжелых обострений делает их назначение экономически целесообразным [4]. Эти аспекты определяют важную роль врачей первичного звена для ранней диагностики, своевременного назначения противовоспалительной терапии и дальнейшего контроля симптомов БА, а также эффективную кооперацию с узкими специалистами в достижении целей терапии и контроля трудной астмы.

В международных и федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы в 2019 г. [1, 5] произошли существенные изменения подходов к терапии и тактики ведения пациентов с БА. В первую очередь эти изменения коснулись легкой и крайне тяжелой форм заболевания. Согласно современной позиции экспертов все взрослые и подростки старше 12 лет, страдающие астмой, должны получать терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Долгие годы короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) были первыми препаратами, которые назначались при диагностировании астмы. Быстрый и убедительный бронхолитический эффект определяет высокую приверженность пациентов к этой группе препаратов. Около 30 % астматиков в качестве терапии получают только КДБА [8]. Использование КДБА в отсутствие базисной терапии приводит к прогрессированию воспалительного процесса в дыхательных путях, повышению риска тяжелых обострений и летальности. С другой стороны ежедневный прием ИГКС у пациентов с легким течением связан с низкой приверженностью пациентов к терапии, что

можно объяснить отдаленным действием препаратов и стероидофобией. В связи с этим современная стратегия предполагает приоритетное использование фиксированных комбинаций низких доз ИГКС в сочетании с быстродействующими β_2 -агонистами для купирования острых симптомов. В России на данный момент зарегистрировано два препарата с соответствующими показаниями – комбинация будесонид / формотерол (Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза) для купирования приступов и симптомов бронхиальной астмы у взрослых и подростков 12 лет и старше; и комбинация беклометазон / сальбутамол (Савакомб 250/100 мкг/доза) для пациентов с 18-летнего возраста. Появляется новый термин для данных препаратов – «противовоспалительный бронхолитик». Когда пациент использует этот препарат для купирования симптомов, совместно с бронходилататором он получает и противовоспалительный препарат. При этом доказано снижение риска развития тяжелого обострения астмы при низкой суммарной дозе по сравнению с ежедневным приемом ИГКС [9]. В случае, если пациент предпочитает использовать для купирования острых симптомов КДБА, ему необходимо назначить ежедневный плано-

вый прием низких доз ИГКС. В настоящее время при подтвержденном диагнозе БА не допускается назначение КДБА в монотерапии. Регулярная базисная терапия низкими дозами ИГКС по-прежнему является первой линией на II ступени лечения БА. В качестве препаратов выбора используются ИГКС II поколения (беклометазон дипропионат или будесонид) или III поколения (мометазон фуруат, флутиказон пропионат, флутиказон фуруат, циклесонид).

В табл. 1 представлены эквивалентные дозы ИГКС, а в табл. 2 препараты, зарегистрированные в России на 20.06.20. Сопоставимая эффективность ожидается при применении фиксированной комбинации низких доз ИГКС в сочетании с БДБА по требованию. Антилейкотриеновые препараты являются альтернативной терапией на этой ступени, но уступающей по эффективности топическим стероидам. Однако назначение этих препаратов может быть предпочтительным астматикам с сопутствующим ожирением, аллергическим ринитом, а также при развитии астмы физического усилия. Теофиллины замедленного высвобождения не рассматриваются на данной ступени как препараты выбора.

Таблица 1

Эквивалентные дозы ИГКС у взрослых и подростков старше 12 лет

ИГКС	Суточная доза в мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазон дипропионат, ДАИ, хлорфторуглеродный пропеллент	200–500	>500–1000	>1000
Беклометазон дипропионат, ДАИ, гидрофторалкановый пропеллент	100–200	>200–400	>400
Будесонид, ДПИ	200–400	>400–800	>800
Циклесонид, ДАИ, гидрофторалкановый пропеллент	80–160	>160–320	>320
Флутиказон пропионат ДПИ.	100–250	>250–500	>500
ДАИ, гидрофторалкановый пропеллент	100–250	>250–500	>500
Флутиказон фуруат, ДПИ	100		200
Мометазон фуруат, ДПИ	200		400
Мометазон фуруат, ДАИ гидрофторалкановый пропеллент	200-400		>400

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

Препараты ИГКС для лечения взрослых и подростков старше 12 лет, зарегистрированные в РФ на 20.06.20

МНН	Препарат	Форма доставки	Доза, мкг	Производитель
Беклометазон дипропионат	Бозон	ДАИ	100	Скан Биотек Лимитед, Индия
	Беклометазон	ДАИ	50/100/250	ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н. А. Семашко», Россия
	Беклометазон	ДАИ	50/100/250	АО «Биннофарм», Россия
	Беклометазон-аэронатив	ДАИ	50/100/250	ООО «ФАРМКОМПАНИЯ», Россия
	Беклазон Эко Легкое дыхание	ДАИ, активируемый вдохом	50/100/250	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль
	Кленил	ДАИ	50/250	Къези Фармацевтичи С.п.А, Италия
	Кленил® УДВ	Суспензия для ингаляций дозированной	800/мл	Къези Фармацевтичи С.п.А, Италия
	Беклоспир	ДАИ	50/100/250	ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»
Будесонид	Новопульмон Е Новолайзер	ДПИ	250	Меда Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия
	Будесонид Изихейлер	ДПИ	200	Орион Корпорейшн, Финляндия
	Пульмикорт Турбухалер	ДПИ	100/200	АстраЗенека АБ, Швеция
	Респинид	ДПИ	100/200/400	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия
	Пульмибуд	Суспензия для ингаляций дозированной	250/500/мл	АО «АКРИХИН», Россия
	Буденит Стери-Неб	Суспензия для ингаляций дозированной	250/500/мл	АЙВЭКС Фармасьютикалс ЮКей, Великобритания
	Будесонид-натив	Суспензия для ингаляций дозированной	250/500/мл	ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия
	Пульмикорт	Суспензия для ингаляций дозированной	250/500/мл	АстраЗенека АБ, Швеция
Циклесонид	Альвеско	ДАИ	40/80/160	АстраЗенека АБ, Швеция
Флутиказон	Фликсотид	ДАИ	50/125/250	АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Мометазон	Асманекс® Твистхейлер	ДПИ	200/400	Шеринг-Плау Лабо Н. В., Швейцария

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

На III и IV ступенях основной базисной терапии является комбинация ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). Предпочтительность этого варианта определяется синергическим действием глюкокортикостероидов и адреномиметиков. В настоящее время применяются препараты, которые в одном ингаляторе объединяют два действующих вещества, что положительно влияет на приверженность паци-

ентов к лечению. На III ступени в комбинированной терапии назначаются низкие дозы ИГКС, а на IV ступени – средние дозы. ДДБА представлены препаратами 12-часового действия (сальметерол и формотерол) и 24-часового действия (вилантерол) с возможностью однократного применения в сутки. В табл. 3 представлены доступные для назначения в России комбинации ИГКС с β_2 -агонистами.

Комбинированные препараты ИГКС+ β_2 -агонисты для лечения взрослых и подростков, зарегистрированные в РФ на 20.06.20

МНН	Препарат	Форма доставки	Доза, мкг	Производитель
Беклометазон дипропионат / сальбутамол	СабаКомб	ДАИ	250/100	ООО «Къези Фармасьютикалс», Италия, Россия
Беклометазон / Формотерол	Фостер	ДАИ	100/6	ООО «Къези Фармасьютикалс» Италия, Россия
	Симбикорт Турбухалер	ДПИ	320/9 80/4,5 160/4,5	АстраЗенека АБ, Швеция
	Симбикорт Рапихалер	ДАИ	80/4,5 160/4,5	АстраЗенека АБ, Швеция
	Респифорб Комби	ДПИ набор	200/12 400/12	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия
	ДуоРесп Спиромакс	ДПИ	320/9 160/4,5	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль
	Формисонид	ДПИ	320/9 80/4,5 160/4,5	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия
	Форадил Комби	ДПИ набор	200/12 400/12	Новартис Фарма АГ, Швейцария
Флутиказон / сальметерол	Респисальф® Эйр	ДАИ	125/25 250/25	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия
	Респисальф	ДПИ	100/50 250/50 500/50	Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма», Россия
	Эрфлюсал	ДПИ	250/50 500/50	Сандоз д.д., Словения
	Серофло	ДПИ	100/50 250/50 500/50	Ципла Лтд, Индия
	СЕРОФЛО ИНХАЛЕР	ДАИ	50/25 125/25 250/25	Ципла Лтд, Индия
	Салтиказон®-аэронатив	ДАИ	50/25 125/25 250/25	ООО «ФАРМКОМПАНИЯ», Россия
	Тевакомб Мультихалер	ДПИ	100/50 250/50 500/50	Ципла Лтд, Индия
	Сальтиказон	ДПИ	100/50 250/50 500/50	ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия
	Сальмекорт	ДАИ	50/25 125/25 250/25	Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед, Индия
	Серетид	ДАИ	50/25 125/25 250/25	АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
	Серетид Мультидиск	ДПИ	100/50 125/50 250/50	АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Флутиказона фураат / вилантерол	Релвар Эллипта	ДПИ	92/22 184/22	АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Мометазон / Формотерол	Зенхейл	ДАИ	50/5 100/5 200/5	ООО «МСД Фармасьютикалс»

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

При выборе комбинированного препарата необходимо ориентироваться на предпочтения пациента по использованию способа доставки лекарственного средства: дозированные аэрозольные или порошковые ингаляторы. Важным аспектом достижения и сохранения контроля является не только назначение, но и правильное использование ингаляторов. При каждом последующем визите врачу необходимо контролировать технику ингаляции и обсуждать с пациентом возможные трудности при приеме препаратов. На III и IV ступенях для купирования острых симптомов могут использоваться КДБА или комбинация низких доз ИГКС (будесонид или беклометазон) с формотеролом – препарат используется и в качестве поддерживающей терапии, и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора). Последний вариант является предпочтительным к назначению, если за предшествующий год у пациента было более одного обострения.

Еще одним препаратом, который может использоваться у пациентов на III и IV ступенях является антихолинэргический препарат длительного действия тиотропия бромид. На III ступени показана его комбинация со средними дозами ИГКС у коморбидных пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, когда даже селективные адrenomиметики противопоказаны. На IV и V ступенях тиотропия бромид в форме жидкостного ингалятора Спирива Респимат добавляется к комбинации ИГКС/ДДБА в случаях двух и более обострений в год или хотя бы одного обострения, потребовавшего назначения системных ГКС. У пациентов старше 12 лет при недостаточном контроле над симптомами астмы на фоне использования 800 мкг по беклометазону дипропионату или его эквиваленту в сутки в комбинации с ДДБА рекомендуется повышение дозы ИГКС до максимальной рекомендованной (в комбинации с ДДБА) или возможно добавление антагониста лейкотриеновых рецепторов или теофиллина замедленного высвобождения.

В случае, если все эти изменения в терапии не приводят к достижению контроля над симптомами БА, прежде чем перейти на V ступень, необходимо оценить приверженность пациента к терапии, оценить правильность техники ингаляции и постараться выявить все возможные аспекты, препятствующие достижению контроля.

Всем пациентам с неконтролируемым или частично контролируемым течением на фоне адекватной базисной терапии IV ступени показана консультация специалиста, занимающегося экспертной оценкой и лечением тяжелой астмы, в том числе для решения вопроса о назначении биологических препаратов [1]. Ранее единственно возможным путем усиления терапии у пациентов с тяжелой астмой было назначение системных ГКС, что также приводило к параллельному ущербу в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. Появление современных препаратов на основе моноклональных антител позволяет улучшить контроль заболевания более эффективно и безопасно. Тяжелая БА является гетерогенным состоянием и представлена различными фенотипами. Доступная на настоящий момент биологическая терапия воздействует на молекулярные механизмы при T2-эндотипе воспалительного процесса, лежащие в основе тяжелой эозинофильной БА [10]. Возможной мишенью связывания являются Ig E (омализумаб), ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб) или α -субъединица рецептора к ИЛ-5 (бенрализумаб), и α -субъединица рецептора к ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб). Большинство из представленных препаратов были внедрены в широкую практику совсем недавно. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о предпочтительном выборе определенного препарата и о его значимых преимуществах перед другими. Однако, несомненно, что назначение данной фармакологической группы пациентам с тяжелой астмой повышает качество жизни пациентов, улучшает функцию легких, снижает число обострений и позволяет постепенно отказаться от приема системных ГКС, если они ранее были назначены [10].

«Никогда не рано, никогда не поздно. Всегда подходящее время для борьбы с болезнями дыхательных путей» этот девиз проводимого ежегодно во второй вторник мая международного «астма-дня» отражает важность ранней диагностики и своевременной рациональной терапии этого хронического заболевания. Преемственность и сотрудничество между врачами общей практики и узкими специалистами позволяет успешно внедрять эффективную современную стратегию лечения БА, а следовательно, улучшать качество жизни и долгосрочный прогноз для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации / А. Г. Чучалин и [и др.]. – Москва : Минздрав РФ. – РРО, 2019. – 97 с. – Текст : непосредственный.
2. Актуальные вопросы лечения легкой бронхиальной астмы / А. В. Емельянов [и др.] – Текст : непосредственный // Терапия. – 2019. – № 6. – С. 139 – 142.
3. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 341 – 358.
4. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы / С. К. Зырянов [и др.]. – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 3. – С. 4 – 12.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. [Website]. – URL : <https://ginasthma.org/> – Electronic text.
6. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations / D. Dusser [et al.]. – Direct text // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 591 – 604.
7. *Corren, J.* New targeted therapies for uncontrolled asthma / J. Corren. – Direct text // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice. – 2019. – № 7. – P. 1394 – 1403.
8. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey / H. K. Reddel [et al.]. – Direct text // BMJ Open. – 2017. – № 7. – E. 016688.
9. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma / P. M. O'Byrne [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – P. 1865 – 1876.
10. Biological therapies for eosinophilic asthma / S. Patel [et al.]. – Direct text // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2018. – Vol. 18. – P. 747 – 754.