Роль комбинированной терапии в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.П.Княжеская
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β_2-агонистов длительного действия (ДДБА) в настоящее время является основой терапии бронхиальной астмы (БА) у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением и у детей с тяжелым течением заболевания, а также у пациентов с тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Исследования показали, что применение ДДБА, к которым относятся сальметерол и формотерол, позволяет не только предупредить ночные симптомы и астму физического усилия, но и уменьшить дозу ИГКС, необходимую для достижения адекватного контроля над БА, а также улучшить течение ХОБЛ по различным параметрам (число обострений, качество жизни и др.).

Метаанализ многих исследований показал следующие результаты: у пациентов с БА добавление ДДБА к низким или средним дозам ИГКС превосходит удвоение дозы ИГКС по показателям уменьшения симптомов, улучшения функции внешнего дыхания и сокращения использования препаратов для облегчения симптомов. Поэтому уже в GINA-2002, а затем и во всех последующих руководствах по лечению БА рекомендуется в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию ИГКС и ДДБА [1, 2]. Многочисленные клинические исследования показали, что включение ингаляционных ДДБА (сальметерола и формотерола) в схему лечения больных, у которых БА не удается полностью контролировать различными дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) [3–10].

К тому же убеждение, что добавление ДДБА к низким дозам ИГКС способно маскировать прогрессирование скрытого воспаления дыхательных путей, представляется в значительной степени необоснованным. Положительный эффект комбинации ИГКС и ДДБА при более тяжелом течении заболевания с наличием симптомов на фоне высоких доз ИГКС подтвержден исследованиями A.Woolcock и соавт. и C.Mitchell и соавт., в которых проводилось сравнение эффективности удвоения дозы ИГКС и добавления ДДБА к прежней дозе ИГКС у пациентов с БА, исходно получавших высокие дозы ИГКС. В исследовании A.Woolcock и соавт. [4] изучалось добавление сальметерола к высоким дозам беклометазона дипропионата, а в исследовании C.Mitchell и соавт. – добавление формотерола к высоким дозам беклометазона дипропионата [8]. Эти данные не являются неожиданными, поскольку известно, что у ИГКС кривая доза–ответ относительно плоская. Поэтому в большинстве случаев нет необходимости наращивать дозы до сверхвысоких, так как выраженного противовоспалительного эффекта можно достичь при использовании более низких доз в комбинации с ДДБА. Особого внимания в данной работе заслуживает оценка базального уровня кортизола, так как применение высоких доз ИГКС сопряжено с повышенным риском системных эффектов.

Спарринг-эффект

ИГКС увеличивают количество β-рецепторов и повышают их активность. В свою очередь, β_2-рецепторы запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию глюкокортикоидного рецептора (ГКР) и образованию активного комплекса ГКС + ГКР под действием меньших доз ИГКС, увеличивают транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (глюкокортикоид-чувствительный элемент). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и вновь к повышению синтеза β_2-рецепторов. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать данные классы препаратов как синергисты, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне [11, 12]. Именно этим и можно объяснить достижение противовоспалительного эффекта вдвое меньшими дозами ИГКС. В свою очередь, присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность β_2-рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена down-регуляции [13, 14].

Врачам следует помнить, что использование монотерапии β_2-агонистами ведет к развитию феномена down-регуляции β-рецепторов [15], что может привести к тяжелым последствиям для пациентов, вплоть до развития астматических состояний. Пролонгированные β_2-агонисты могут назначаться только в дополнение к ИГКС. Регулярное применение ДДБА для плановой терапии требует обязательного сочетания их с ИГКС. 13 июля 2005 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [15] провело дополнительную оценку безопасности ДДБА при БА. Причиной беспокойства послужили данные о повышении риска тяжелых обострений у некоторых пациентов, получавших сальметерол. Из представленных данных, однако, следует, что повышенный риск отмечается в первую очередь у вполне определенной группы пациентов – темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения сальметеролом. Также отмечалось повышение риска тяжелых обострений в тех случаях, когда лечение сальметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющегося обострения БА. В сообщении приведены данные использования сальметерола в противоречии с действующей аннотацией к препарату (назначение сальметерола в отсутствие терапии ИГКС, назначение препарата в период обострения БА). Сальметерол является безопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В соответствии с действующими рекомендациями он является препаратом базисной терапии и не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступа. Назначение и формотерола, и сальметерола больным БА возможно только при одновременном назначении адекватных доз ИГКС.

Комбинированные препараты, содержащие в своем составе ИГКС и ДДБА, были первоначально разработаны для терапии больных БА.

Способность ИГКС предотвращать развитие толерантности β_2-адренорецепторов и увеличивать скорость синтеза данного класса рецепторов явилась основанием для тщательного изучения и внедрения в клиническую практику данной фармакологической комбинации при лечении пациентов, страдающих ХОБЛ. Эффективность использования комбинированной терапии довольно быстро была подтверждена рядом клинических исследований. Большинство клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии ИГКС/ДДБА у больных ХОБЛ, свидетельствует о ее способности предотвращать обострения у больных с тяжелым течением ХОБЛ и улучшать качество жизни. По результатам всех исследований терапия комбинированными препаратами характеризовалась наилучшим влиянием на общий физический статус и качество жизни больных ХОБЛ по сравнению с лечением ИГКС, ДДБА или плацебо [16–21]. Был выполнен систематический обзор 6 исследований, включавших 4118 больных ХОБЛ, с целью сравнения клинической эффективности комбинированных препаратов флутиказона/сальметерола и будесонида/формотерола, монопрепаратов и плацебо. Обе комбинации превосходят по эффективности плацебо и приводят к клинически значимому изменению функции легких, сокращению числа обострений и улучшению качества жизни [22]. Было установлено, что использование комбинаций ведет к небольшому, но статистически достоверному приросту легочных объемов по сравнению с монотерапией ИГКС и ДДБА [23–25].

Фиксированные комбинации

Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА делает возможным эффективное лечение БА с помощью относительно низких доз ИГКС, что привело к внедрению в практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе.

Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают комплаенс, обеспечивают одновременное введение β_2-агониста и ИГКС. В настоящее время существуют два препарата с фиксированными комбинациями: флутиказона пропионат + сальметерол (Серетид, Тевакомб) и будесонид + формотерол (Симбикорт) – рекомендованные к применению и при БА, и при ХОБЛ.

Рассмотрим комбинацию флутиказона пропионат + сальметерол (Серетид, Тевакомб) как препарат для длительного контроля над симптомами БА и ХОБЛ. Компоненты, входящие в состав этой комбинации, применяются достаточно давно: флутиказона пропионат – с 1993 г., сальметерола ксинафоат – с 1990 г. [26].

Флутиказона пропионат – один из самых высокоактивных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день. Препарат имеет низкую системную биодоступность (~1%), а абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. Флутиказон обладает высоким сродством к ГКР и имеет длительную связь с рецептором. В связи с высоким противовоспалительным действием флутиказон также показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от системных ГКС. Эффективность флутиказона и комбинации сальметерола/флутиказона показана в российском исследовании ГРОЗА. Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности 24-недельной терапии Серетидом (дозированный аэрозольный ингалятор – ДАИ, 100/1000 мкг/сут) и Фликсотидом (флутиказона пропионат, ДАИ, 1000 мкг/сут) в снижении дозы системных глюкокортикоидов [27–29]. Эффективность и безопасность флутиказона пропионата показана у пациентов с ХОБЛ в исследовании ISOLDE [30]. И хотя в большинстве клинических исследований, в которых изучалось длительное применение ИГКС у пациентов с ХОБЛ, не удалось показать статистически значимого влияния этих препаратов на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ISOLDE, EUROSCOP), тем не менее их применение снижало риск летальных исходов, количество обострений и повышало качество жизни у пациентов с ХОБЛ [30, 31].

Сальметерола ксинафоат относится к ингаляционным β_2-агони-

стам длительного действия с медленным началом действия. Сальметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. Необходимо использовать только рекомендованные дозы, а для купирования симптомов использовать β_2-агонисты короткого действия. Следует отметить, что сальметерол обладает и рядом неожиданных свойств, в частности этот препарат вызывает снижение патогенности *Pseudomonas aeruginosa* [32] и протективный эффект в отношении *Haemophilus influenzae* [33] в культурах эпителия респираторного тракта.

Комбинированный препарат Серетид, содержащий флутиказона пропионат и сальметерол в различных дозировках и типах ингаляторов (ДАИ и мультидиск), занимает прочные позиции в терапии БА и ХОБЛ. Во всех исследованиях при БА и ХОБЛ препарат демонстрирует высокую безопасность. Так, в исследовании S.Kirby и соавт. было показано, что при использовании комбинации сальметерола и флутиказона у здоровых людей не наблюдается каких-либо системных фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий [34]. Клинические исследования, проведенные с этим препаратом, продемонстрировали его высокую эффективность при БА и ХОБЛ. Более того, его эффективность при БА была выше, чем у его компонентов, назначаемых по отдельности. Исследования GOAL (Gaining Optimal Asthma Control), результаты которого легли в основу стратегии контроля GINA-2006, демонстрируют преимущества комбинированной терапии ИГКС + ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА [35]. Влияние комбинации флутиказон/сальметерол на качество жизни при этих заболеваниях подтверждено и российскими исследованиями по качеству жизни у данной категории пациентов [36, 37].

Оригинальным препаратом комбинации сальметерол/флутиказон является Серетид. Именно с ним проводились клинические исследования по БА и ХОБЛ. На всех стадиях клинических исследований фиксируются все до одной неблагоприятные реакции. Это происходит и в течение ряда лет после вывода препарата на рынок. И эти условия определяют цену оригинальных препаратов. Когда истекает срок действия патента оригинальных препаратов, наиболее успешные медикаменты начинают выпуск генериков, препаратов – копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть полной, так как на нее автоматически ретранслируются результаты клинических исследований оригинального препарата. Генерики всегда дешевле оригинальных препаратов, что расширяет возможности терапии. Требования Всемирной организации здравоохранения к генерикам довольно жесткие: препараты должны быть фармацевтически и терапевтически эквивалентны оригинальному, иметь сопоставимые безопасность и эффективность.

В настоящее время появилась комбинация флутиказона пропионата и сальметерола с торговым названием Тевакомб, в котором дозы флутиказона пропионата и сальметерола соответствуют оригинальному препарату.

Тевакомб

Тевакомб представляет собой комбинированный лекарственный препарат, в состав которого входит фиксированная комбинация из двух активных компонентов: флутиказона пропионата и сальметерола. Тевакомб соответствует жестким требованиям современной фармацевтической промышленности и уполномоченных регуляторных органов Всемирной организации здравоохранения, Европейского союза (EMEA), США (FDA), Великобритании (MHRA), Австралии (TGA), Бразилии (ANVISA). В России опубликованы результаты открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов Тевакомб и Серетид у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА, которые показывают, что терапия препаратом Тевакомб у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА, нуждающихся в комбинированной терапии ИГКС и ДДБА, является сопоставимой по параметрам эффективности и безопасности с оригинальным препаратом в используемых аналогичных дозах и форме доставки (MDI) [38]. Появляются и другие работы, подтверждающие эффективность Тевакомба [39, 40].

Следует помнить, что комбинацию сальметерол/флутиказон не назначают для купирования симптомов БА, при появлении симптомов следует назначать β_2-агонисты короткого действия. При необходимости увеличить дозу ИГКС не следует превышать допустимые дозы сальметерола. В этом случае целесообразно назначить больному препарат с более высоким содержанием флутиказона.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2002; с. 1–160.
2. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2012. http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217
3. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids: Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344: 219–24.
4. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1481–8.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Posthma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1405–11.
6. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD et al. A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 996–1001.
7. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1392–7.
8. Mitchell C, Jenkins C, Scicchitano R et al. Formoterol (ForadilR) and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. Pulm Pharmacol Therapeut 2003; 16: 299–306.
9. Bateman ED, Bousbey HA, Bousquet J et al. Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836–44.
10. Lundback B, Ronmark E, Lindberg A et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. Respir Med 2006; 100 (1): 2–10.
11. Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting β-agonists to inhaled corticosteroids. Respir Med 2001; 95 (Suppl. B): S12–S16.
12. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19: 182–91.
13. Mak JCW, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticoids increase β_2-adrenergic receptor transcription in human lung. Am J Physiol 1995; 268: L41–6.
14. Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2-adrenergic receptors in vivo. J Clin Invest 1995; 96: 99–106.
15. http://www.fda.gov/
16. Vestbo J, TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. Eur Respir J 2004; 24: 206–10.
17. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B et al. for the TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356 (8): 775–89.
18. Hanania NA, Darken P, Horstman D et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. Chest 2003; 124: 834–43.
19. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 74–81.
20. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 449–56.
21. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. Ther Adv Respir Dis 2009; 3: 1–11.

22. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3: CD003794.
23. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 144–9.
24. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 2003; 290: 2301–12.
25. James F Donohue. Combination Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Aspects. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 272–81.
26. Цой А.Н., Архипов В.В., Беда М.В. Клиническая фармакология Серетида и его место в терапии бронхиальной астмы и хроническими обструктивными заболеваниями легких. Качественная клин. практика. 2002; 1: 90–9.
27. Фассахов Р.С., Салиева Е.В. Применение флутиказона пропионата в лечении больных с тяжелыми формами бронхиальной астмы. Казанский мед. журн. 1998; 5: 343–5.
28. Ильина Н.И., Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. и др. Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом/флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА. Пульмонология. 2005; 5: 87–92.
29. Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др. Эффективность и безопасность применения серетида и флутиказона пропионата в снижении дозы системных ГКС у больных с гормональнозависимой бронхиальной астмой. (Результаты Российского многоцентрового исследования ГРОЗА.) Аллергология. 2005; 3: 3–8.
30. Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297–303.
31. Yernault JC. Inhaled corticosteroids in COPD: the EUROSCOP study in perspective. Eur Respir J 1992; 5 (10): 1169–70.
32. Dowling RB, Rayner CFJ, Rutman A et al. Effect of salmeterol on Pseudomonas aeruginosa infection of respiratory mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 327–36.
33. Dowling RB, Jonson M, Cole PJ, Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. Eur Respir J 1998; 11: 86–90.
34. Kirby S, Falcoz C, Daniel MJ et al. Salmeterol and fluticasone propionate given as a combination. Lack of systemic pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. Eur J Clin Pharmacol 2001; 56: 781–91.
35. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 (8): 836–44. Epub 2004 Jul 15.
36. Чучалин А.Г. и др. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ.) Пульмонология. 2006; 5: 19–27.
37. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера, 2004.
38. Федосеенко С.Е., Шмелев Е.И. Эффективность и безопасность препарата Тевакомб в лечении больных бронхиальной астмой с позиции доказательной медицины. Пульмонология и аллергология. 2012; 2 (45): 1–4.
39. Панина Н.Т. Применение препарата Тевакомб в лечении больных бронхиальной астмой. Пульмонология и аллергология. 2011; 4: 28–30.
40. Зайцева О.В., Ильина Н.И. и др. Заключение Совета экспертов. Пульмонология и аллергология. 2013; 13: 20–1.

Индекс лекарственного препарата:
Салметерол + флутиказона пропионат: Тевакомб® (Тева)

Применение экоантибиотиков – способ повышения безопасности антибактериальной терапии

М.В.Пчелинцев
ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробиоценозов на коже и слизистых оболочках полостей организма, которые имеют сообщение с внешней средой [1]. Общее количество микроорганизмов в организме взрослого человека в 10 раз и более превышает число клеток хозяина [2]. Нормальная микрофлора человека выполняет многочисленные функции по поддержанию гомеостаза [3–6]; В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) обитает более 400 видов бактерий – представителей 17 разных семейств с общей биомассой около 1,5 кг. Плотность микрофлоры выше всего в толстой кишке, около 10^{12} КОЕ/мл [4, 5]. В силу столь высокой заселенности микрофлорой толстая кишка несет самую большую функциональную нагрузку по сравнению с другими отделами ЖКТ. Главная (резидентная) микрофлора толстой кишки на 90% состоит из анаэробных микроорганизмов – бифидобактерий, бактероидов и лактобацилл. В небольшом количестве содержатся энтерококки и пропионобактерии. Сопутствующая (факультативная) микрофлора представлена аэробами – эшерихиями, эубактериями, фузобактериями, кокками. По характеру метаболизма бактерии толстой кишки делятся на две группы: протеолитические и сахаролитические. Протеолитические виды (бактероиды, протей, эшерихии, клостридии и др.) используют в качестве питательного субстрата для жизнедеятельности продукты кишечного гидролиза белков и в результате их метаболизма образуют токсические вещества, в том числе ароматические аминокислоты, эндогенные канцерогены, сульфиды. Эти вещества способствуют развитию воспаления, новообразований. Большинство протеолитических микроорганизмов являются условно-патогенными. Сахаролитическая флора (бифидобактерии, лактобациллы, некоторые кокки, пропионобактерии) используют углеводные субстраты, поступающие в толстую кишку, и полисахариды кишечной слизи. Метаболические функции, выполняемые сахаролитическими микробами, поддерживают гомеостаз и нейтрализуют негативные влияния протеолитической микрофлоры.

Нормальная микрофлора ЖКТ осуществляет метаболические и защитные функции. В рамках метаболических функций микрофлора ЖКТ синтезирует ряд аминокислот, витаминов, короткоцепочечных жирных