

9. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1209—1218.
10. Bremner P., Burgess C., McHaffie D. et al. The effect of hypercapnia and hypoxemia on the cardiovascular responses to isoproterenol. Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 56: 302—308.
11. Johnson M., Coleman R.A. Mechanisms of action β_2 -adrenoreceptor agonists. In: Busse W.W.; Holgate S.T., eds. Asthma and rhinitis. Cambridge: 1995. Blackwell Science; 1278—1308.
12. Johnson M. Mechanisms of action of adrenoreceptor agonists. In: Costello J.F., Mann R.D., eds. β -agonists in the treatment of asthma. Carnforth: Parthenon; 1992. 27—42.
13. Johnson M. β_2 -adrenoreceptor agonists: optimal pharmacological profile. In The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford; 1993: 6—8.
14. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. Life Sci. 1993; 52: 2131—2147.
15. Johnson M. β -Adrenoceptor. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158 (5): S146—S153.
16. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl.2): 18—23.
17. Lipworth B.J., Clark D.J., Koch P. et al. Pharmacokinetics and extrapulmonary β_2 -adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. Thorax 1997; 52: 849—852.

Поступила 24.04.01

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., 2001

УДК 616.248-085.234

Н.П.Княжеская

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ “СИМБИКОРТ” И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ

Бронхиальная астма — актуальная проблема современного здравоохранения

Актуальность проблемы бронхиальной астмы связана прежде всего с большой распространенностью этого заболевания в современном обществе: по данным современных эпидемиологических исследований, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [2], среди взрослого населения астма регистрируется более чем в 5% случаев; дети болеют еще чаще — до 10%. Бронхиальная астма также актуальна в России, как и в других странах Европы; общее число больных астмой в стране приближается к 7 млн человек, из которых около 1 млн имеют тяжелые формы болезни.

Следует учитывать, что в России больные с легким течением заболевания, как правило, “ускользают” от внимания врачей. В официальную медицинскую статистику поступают сведения о тяжелых больных, которые неоднократно вызывают скорую помощь, по несколько раз в год поступают в больницы и проходят длительные курсы стационарного лечения. Несмотря на четкое определение болезни, достаточно яркие симптомы и большие возможности функциональных методов исследования, бронхиальную астму нередко диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов. У 3 из 5 больных бронхиальную астму устанавливают на поздних стадиях. Так, наравне с повсеместным ростом числа больных, страдающих этой патологией органов дыхания, отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных, которые нуждаются в оказании неотложной помощи и часто госпитализируются в связи с тяжелым течением болезни, часто с угрозой жизни больного [1,2,4,5,10].

Цели терапии бронхиальной астмы

В 1995 г. был опубликован программный документ по диагностике, морфологии, классификации, лечению и профилактике бронхиальной астмы “Бронхиальная астма. Глобальная инициатива”. В нем дано определение бронхиальной астмы как хронического воспалительного заболевания бронхиального дерева, в формировании которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Исходя из воспалительной концепции бронхиальной астмы, основой терапии являются препараты, влияющие на воспалительный процесс. Задача врача — добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных препаратов. С этой целью применяется ступенчатый подход, который предусматривает увеличение объема терапии при недостаточном контроле симптомов и постепенное уменьшение его при хорошо контролируемой астме [1,2,4,5].

Целью медикаментозной терапии является минимальное количество или отсутствие хронических симптомов, отсутствие или редкие обострения, отсутствие состояний, требующих неотложной помощи, минимальная потребность в β_2 -агонистах для купирования приступов, отсутствие ограничения физической активности, включая занятия физкультурой и спортом, нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких, отсутствие побочных эффектов от лекарственных препаратов.

Эволюция взглядов на терапию бронхиальной астмы

В 60—70-х годах в результате внедрения лекарственных форм с содержанием высоких доз β_2 -агонистов увеличилась смертность при бронхиальной астме. Так, например, применение повышенных доз

фенотерола в Новой Зеландии привело в 70-х годах к высокой смертности больных. В 70—80-х годах страх перед последствиями применения β_2 -агонистов короткого действия привел к рекомендации отбирать у больного ингалятор при обострении. Однако β_2 -агонисты все равно широко применялись при бронхиальной астме и даже занимали одно из центральных мест в лечении в связи со следующими своими свойствами.

1. Бронходилатирующий эффект (воздействие на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
2. Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена);
3. Влияние на функцию эпителия бронхов (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт).

В 70—80-х годы в клинической практике стали применять высокоселективные β_2 -агонисты короткого действия — сальбутамол и тербуталин, что позволило рекомендовать в ряде работ принимать β_2 -агонисты короткого действия не только по потребности (*rescue medication*), но и регулярно (4 раза в день). Было показано, что такой регулярный прием β_2 -агонистов короткого действия сопровождался снижением количества ингаляций по потребности и возрастанием пиковой скорости выдоха. Однако применение β_2 -агонистов короткого действия в высоких дозах имело ряд существенных недостатков: отмечались нежелательные явления как связанные с передозировкой, так и с недостаточностью контроля ночных симптомов. В это же время разрабатывалась воспалительная концепция болезни и как следствие противовоспалительная терапия, основой которой являются ингаляционные глюкокортикоиды. Была доказана их способность уменьшать воспалительную инфильтрацию слизистой бронхов, снижать бронхиальную гиперреактивность, улучшать функцию легких, были продемонстрированы преимущества раннего начала терапии. Результатом изменившихся представлений стало появление современных руководств по терапии бронхиальной астмы. Ингаляционные глюкокортикоиды стали первоочередными препаратами для всех больных с персистирующей астмой.

Однако ингаляционные кортикостероиды не позволяют полностью контролировать воспалительный процесс в бронхиальном дереве и соответственно проявления бронхиальной астмы. В связи с этим возникала потребность в назначении β_2 -агонистов короткого действия по потребности или регулярно. Таким образом появилась острая потребность в появлении нового класса препаратов, свободных от недостатков, которые присущи β_2 -агонистам короткого действия, и обладающих доказанным длительным протективным и противовоспалительным действием на дыхательные пути. Были созданы и в настоящее время широко применяются β_2 -агонисты длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотеролом фумаратом и сальметеролом

ксинафоатом. В современных руководствах по терапии астмы рекомендовано добавление β_2 -агонистов длительного действия при недостаточном контроле бронхиальной астмы монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами (начиная со 2-й степени). В ряде исследований показано, что комбинация (ингаляционный глюкокортикоид + β_2 -агонист длительного действия) более эффективна, чем удвоение дозы ингаляционных глюкокортикоидов, и приводит к более значимому улучшению функции легких и лучшему контролю над симптомами астмы. Показано также снижение количества обострений у пациентов, получавших комбинированную терапию, и значимое улучшение качества жизни. Поэтому появление препарата “Симбикорт”, составными компонентами которого являются будесонид (ингаляционный кортикостероид) и формотерол (β_2 -агонист длительного действия), является отражением эволюции взглядов на терапию бронхиальной астмы [3,5,8,17,18,24]. Рассмотрим особенности составных компонентов симбикорта.

Особенности будесонида как ингаляционного глюкокортикоида

Из всех ингаляционных глюкокортикоидов будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике [22]. Будесонид является единственным ингаляционным глюкокортикостероидом, у которого доказана возможность однократного применения. Фактором, способствующим эффективности применения будесонида один раз в день, является ретенция будесонида в дыхательных путях посредством формирования внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот). При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы и высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с ГК-рецептором. Подобный механизм не свойствен другим глюкокортикоидам и способствует пролонгации противовоспалительного действия. В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным

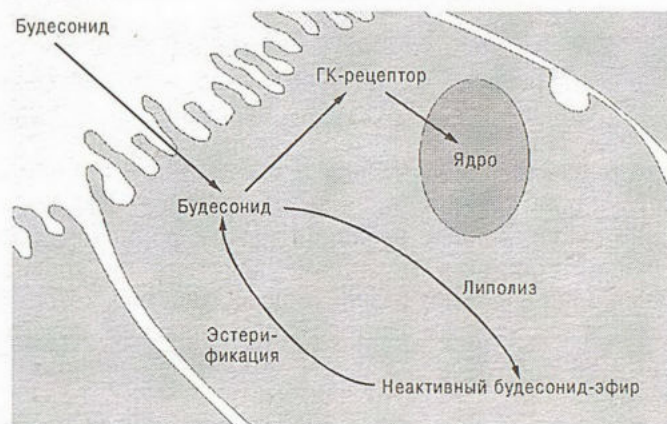


Рис. 1. Связь будесонида с ГК-рецептором.

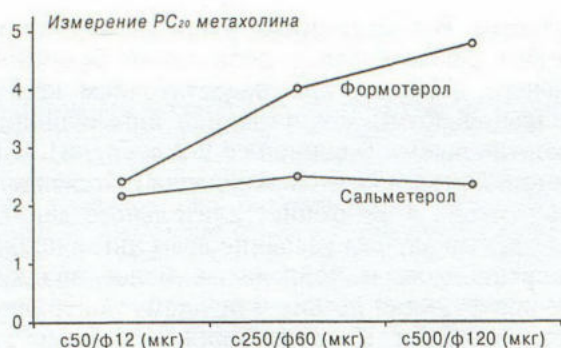


Рис. 2. Сравнение протективного эффекта (в мкг) сальметерола и формотерола и МХ-теста.

в плане активности препарата, чем средство к рецептору (см. рис. 1) [11, 14—16].

Таким образом, будесонид обладает следующими свойствами:

- эффективность: контроль симптомов астмы у большинства пациентов;
- хороший профиль безопасности, отсутствие системных эффектов в терапевтических дозах. Не влияет на рост детей при длительном применении; на минерализацию костей, катаракту, не вызывает ангиопатию. Допускается применение у беременных — не вызывает увеличения числа аномалий плода [6, 22];
- хорошая переносимость, обеспечивает высокий комплайнс;
- быстрое начало действия, увеличение дозы в начале обострения существенно снижает необходимость в курсах системных кортикостероидов для купирования обострения;
- возможность однократного применения: при назначении стандартных доз возможно использование препарата 1 раз в день (принципиальное отличие от всех других глюкокортикоидов).

Особенности формотерола как пролонгированного β_2 -агониста: новые возможности

На сегодняшний день существуют 2 препарата, относящиеся к β_2 -агонистам длительного действия: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Однако необходимо отметить, что эти 2 препарата принадлежат к разным химическим классам: формотерол является дериватом фенилэтанолamina, а сальметерол — это сальцгеним, структурно напоминающий салбутамол. Поэтому формотерол является полным агонистом β_2 -адренорецепторов и имеет более высокую внутреннюю активность, чем сальметерол. Имеются также существенные различия между формотеролом и сальметеролом в механизме действия на уровне тканей. Они обладают разной липофильностью, которая является тем важным фактором, объясняющим, почему формотерол, обладая уникальной промежуточной липофильностью, действует как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет продолжительности действия. Сальметерол, обладая высокой липофильностью, первоначально проникает в клеточную мембрану,

а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что хотя и обеспечивает длительное действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее. Сальбутамол, взаимодействуя через водную фазу, оказывает эффект быстрый, но непродолжительный. Формотерол использует оба этих механизма.

Было показано, что сальметерол и салбутамол, являясь частичными агонистами и проявляя внутреннюю активность на уровне β_2 -рецепторов, не обладают способностью полностью расслаблять гладкие мышцы при тяжелой обструкции в сравнении с формотеролом. Более высокая бронхотективная активность по сравнению с сальметеролом сопровождается меньшим количеством побочных эффектов. При использовании формотерола реже возникает парадоксальная бронхоконстрикция в отличие от сальметерола [3, 8, 17, 18, 20].

При проведении рандомизированного двойного слепого исследования у больных бронхиальной астмой было показано, что высокая доза формотерола вызывает больший протективный эффект при бронхоконстрикции, вызванной метахолином, чем сальметерол, а также высокая бронхотективная активность формотерола сочетается с меньшей выраженностью побочных эффектов, чем у сальметерола (рис. 2) [19, 20, 23].

Таким образом, формотерол на сегодняшний день является самым оптимальным и универсальным бронхорасширяющим препаратом с точки зрения скорости и продолжительности действия. Благодаря высокому профилю безопасности и выраженному бронхотективному действию препарат может использоваться в качестве базисной терапии и по потребности, что дает пациенту возможность использовать один ингалятор.

Таким образом, формотерола фумарат — это мощный β_2 -агонист 12-часового действия с уникальным сочетанием фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1—3 мин), что позволяет его использовать в качестве *rescue medication*. Это свойство формотерола позволяет использовать единственный препарат как в каче-

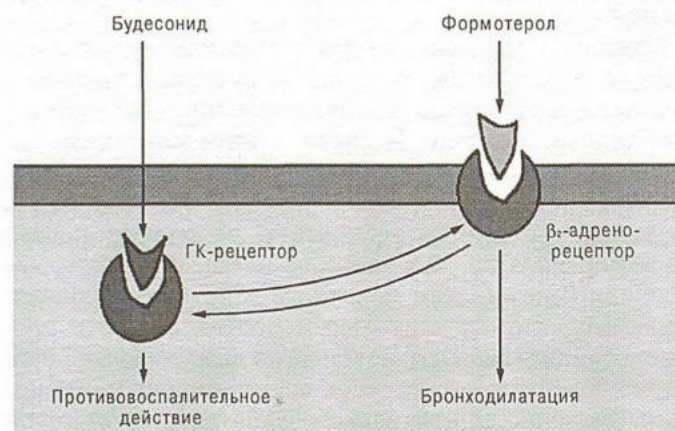


Рис. 3. Синергизм действия будесонида и формотерола.



Рис.4. Возможность индивидуального подбора дозы симбикорта.

стве базисной терапии, так и для применения по потребности;

- продолжительность эффекта в течение 12 ч;
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенно не влияет на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно- и короткодействующих адrenomиметиков;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия и, в частности, формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов.

При недостаточном контроле симптомов бронхиальной астмы терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов, чем удвоение дозы стероидов [13,21,25].

Таким образом, показаниями к применению формотерола у больных бронхиальной астмой являются: использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной противоастматической терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикостероидами; профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой; использование препарата по потребности для облегчения симптомов астмы.

В большинстве случаев активность препарата в отношении β_2 -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например, в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического АД. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q—T, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У

больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов как пролонгированных, так и короткодействующих. Они встречаются достаточно редко. Однако исследования, проведенные в отношении формотерола, показали высокий профиль безопасности [18,20].

Симбикорт — комбинированный препарат. Преимущества и варианты дозирования

Сочетание таких уникальных препаратов, как формотерол и будесонид, не простая их комбинация, так как эти два лекарственных вещества действуют синергично, усиливая действие друг друга (рис.3).

Глюкокортикоидные рецепторы могут непосредственно активироваться β_2 -агонистами. Описана способность формотерола увеличивать ядерную локализацию глюкокортикоидных рецепторов. Кроме того, β_2 -агонисты могут влиять на процессы воспаления, на которые не влияют ингаляционные глюкокортикоиды. Имеет место также взаимодействие β_2 -агонистов и стероидов на молекулярном уровне. Другим фактором, улучшающим контроль бронхиальной астмы, является цитопротективный эффект β_2 -агонистов, предотвращающий обострение бронхиальной астмы, вызванное вирусной или бактериальной инфекцией [3].

Ингаляционные кортикостероиды также влияют на β_2 -рецепторы, повышая их чувствительность к β_2 -агонистам [3].

Учитывая взаимное влияние формотерола и будесонида на рецепторном уровне, можно сказать, что их комбинация больше, чем просто сумма [13,21].

Важной особенностью симбикорта является его способность быть базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, а также возможность использовать его для немедленного облегчения симптомов астмы. Таким образом, пациент не только применяет бронхорасширяющее средство, но и вводит противовоспалительный препарат будесонид. Использование симбикорта для быстрого облегчения симптомов обусловлено прежде всего свойствами формотерола (быстрое начало действия), возможность однократного применения — способностью будесонида активно действовать в течение 24 ч на слизистую бронхиального дерева.

Бронхиальная астма — переменное заболевание, в связи с чем необходимо подбирать индивидуальные дозы препаратов каждому больному в зависимости от изменения течения астмы. Симбикорт дает возможность индивидуального гибкого дозирования (от 1 до 4 ингаляционных доз в сутки) (рис.4). В начале лечения рекомендуется назначение 4 ингаляций в сутки (по 2 ингаляции 2 раза в день). При достижении контроля над астмой возможно снижение дозировок до наименьшей терапевтически эффективной дозы, вплоть до однократного приема. При ухудшении состояния можно вновь увеличить дозу до 4 ингаляций в сутки, не меняя препарат и не подключая дополнительных ингаляторов. При этом эффективность терапии

симбикортом выше, чем увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов.

Все это делает возможным использовать препарат при легких обострениях и нестабильном течении, а также при контакте с различными неблагоприятными факторами. Возможно использование симбикорта, начиная со 2-й ступени, но особый интерес представляет его применение у пациентов с нестабильной астмой, для которой характерны внезапные тяжелые приступы затрудненного дыхания [13,21].

Препарат можно также использовать профилактически перед контактом с аллергеном, физической нагрузкой, холодом и т.д. Симбикорт безопасен при длительном применении. Высокий профиль безопасности препарата позволяет использовать его в детской практике. В ходе исследований была изучена переносимость сверхвысоких доз препарата (10 дополнительных ингаляций на фоне уже проводимой терапии по 2 ингаляции 2 раза в день), при этом не наблюдалось выраженных побочных эффектов [9].

Особое значение имеет средство доставки препарата — турбухалер — “золотой стандарт” порошковых ингаляторов. Это многоразовый, управляемый вдохом ингалятор сухой пудры, работающий при возникновении потока вдыхаемого воздуха, доступный большинству пациентов даже во время приступа. Более 50% доставляемой дозы состоит из частиц респираторной фракции. Большой процент депозиции в легких, обеспечиваемый этим ингалятором, повышает эффективность терапии, а отсутствие пропеллентов способствует хорошей переносимости лечения. Легкость использования обеспечивает правильную ингаляционную технику у большинства пациентов и высокую приверженность к терапии. Новая версия турбухалера снабжена счетчиком доз и имеет более удобный мундштук. Дозировка препарата отражает реально высвобождаемую, а не отмеренную дозу. По данным проведенных исследований симбикорт продемонстрировал благоприятное соотношение стоимость—эффективность [7].

Особенности как препарата, так и средства доставки облегчают подбор индивидуальной терапии для пациента в каждый конкретный период заболевания.

По данным проведенных исследований симбикорт продемонстрировал благоприятное соотношение стоимость—эффективность [7].

Все вышеизложенное, безусловно, оказывает положительное влияние на качество жизни больных бронхиальной астмой [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общ. ред. акад. А.Г.Чучалина. Пульмонология, 1996; прил.:1—165.
2. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Там же, 1999; прил.: 1—40.

3. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Там же, 2001; 1: 65—72.
4. Формулярная система: лечение бронхиальной астмы. Астма.ru 0. 2001; 6—9.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997, т.1—2.
6. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1064—1069.
7. Andersson F. et al. The costs and effects of adding formoterol to budesonide — results of the FACET Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159 (3, Pt.2): A762.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145—2160.
9. Ankerst J., Persson G., Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl.31): 33s+poster.
10. Burney P.G.J. Current questions in the epidemiology of asthma. In: Holgate S.T., et al. Asthma: Physiology, Immunology, and Treatment. London: Academic Press; 1993. 3—25.
11. Crisholm S. et al. Once-daily budesonide in mild asthma. Respir. Med. 1998; 92: 421—425.
12. Juniper E.F., Svensson K., Byrne P.M. et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1038—1043.
13. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. Am. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996—1001.
14. McFadden E.R., Casale T.B., Edwards T.B. et al. Administration of budesonide once daily by means of Turbuhaler to subjects with stable asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 46—52.
15. Miller-Larsson A. et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1455—1461.
16. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E., et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. Drug Metab. Dispos. 1998; 26: 623—630.
17. Molimard M. et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. Eur. Respir. J. 1998; 11: 583—588.
18. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204—1208.
19. Palmquist M. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 244—249.
20. Palmquist M. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484—2489.
21. Pauwels R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405—1411.
22. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997; 52 (suppl.39): 1—34.
23. Politiek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. Eur. Respir. J. 1999; 13: 988—992.
24. The British Guidelines on Asthma Management. Thorax, 1997; 52 (suppl.1): 1—20.
25. Woolcock A. et al. 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—1488.