

Л. А. Яшина

ЧТО МЫ ЗНАЕМ ОБ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДАХ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ?*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) являются краеугольным камнем в лечении бронхиальной астмы (БА). Они рекомендовались в качестве контролирующих препаратов первого, имеющего преимущество, выбора начиная со второй ступени лечения (с легкой астмы). Однако, как известно, хроническое воспаление персистирует уже на ранних стадиях развития болезни, при интермиттирующих симптомах. На протяжении последних лет было убедительно доказано, что раннее назначение ингаляционных кортикостероидов приводит к улучшению функции легких, снижает риски обострений астмы и уменьшает частоту госпитализаций. Поэтому в новой редакции GINA обсуждается вопрос о назначении низких доз ингаляционных кортикостероидов уже на самой первой ступени лечения астмы.

Воспаление, бронхиальная гиперреактивность при БА развиваются рано, постоянно персистируют, Повреждаются эпителий, развиваются субэпителиальный фиброз, гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов, гипертрофия и гиперплазии бокаловидных клеток, ангиогенез, приводя к необратимым последствиям в виде ремоделирования бронхов.

Доказано, что раннее назначение ИКС предупреждает развитие ремоделирования дыхательных путей. Исследование, проведенное в педиатрической практике (Vibi и соавт., 2006), показало, что частота ремоделирования дыхательных путей (которое определялось как снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ после приема бронхолитика < 80 %) через 5 лет наблюдения у детей, принимавших ИКС, достоверно снизилась, когорта детей с признаками ремоделирования уменьшилась примерно на 15 %. В группе же детей, не принимавших ИКС, в которой исходно чуть больше 10 % детей имело функциональные проявления ремоделирования, с легкой интермиттирующей астмой, которые лечились только бронхолитиками короткого действия по потребности, количество детей с признаками ремоделирования возросло на 15 %.

Эффективность раннего назначения ИКС была аргументирована также долговременным исследованием Naahtela и соавт., где было доказано влияние раннего назначения будесонида (относительно отсроченного на 2 года) на маркеры воспаления в мокроте (эозинофильный протеин, нейтрофилы, миелопероксидаза), гиперреактивность (PC₂₀ на гистамин, симптомы БА, потребность в «скоропомощной» терапии).

Поэтому патофизиологически обоснованной тактикой является раннее и постоянное применение противовоспалительной терапии с помощью ИКС, комбинированных ИКС-содержащих препаратов на самых ранних

этапах развития заболевания, что позволяет предотвратить его дальнейшее развитие.

При более тяжелом течении БА, когда контроль заболевания не достигается применением низких доз ИКС, начиная с третьей ступени предпочтение отдается базисной контролирующей терапии ингаляционными кортикостероидами в комбинации с длительного действия β₂-агонистами. На сегодня в Украине зарегистрированы и эффективно применяются комбинации будесонид+формотерол (Симбикорт) и флутиказона пропионат+сальметерол (Серетид). Эти препараты продолжают оставаться предпочтительным выбором в базисной терапии средней степени тяжести и тяжелой астмы.

Предложенная в последние годы стратегия SMART, предполагающая применение комбинации будесонид+формотерол в едином ингаляторе как для базисной, так и «скоропомощной» терапии нашла свое продолжение в рекомендациях GINA 2014 года. У пациентов с обострениями терапия SMART снижает риск обострений и обеспечивает сравнимый уровень контроля астмы при использовании более низких доз ингаляционных кортикостероидов, чем при стандартной схеме (контролирующие препараты и короткого действия бронхолитики по потребности).

Почему именно эта комбинация была выбрана для применения такой стратегии?

Свойства молекулы будесонида обуславливают его высокую эффективность. Будесонид хорошо растворяется в воде, быстро абсорбируется в дыхательных путях. Эффект развивается быстро, как при стабильной астме, так и при обострении: уже через 1–4 часа после ингаляции улучшаются показатели спирометрии, через 4–6 часов — реагируют маркеры воспаления. По своей противовоспалительной активности 1 мг будесонида сравним с 58 мг преднизолона. Молекула будесонида обладает высокой селективностью действия в дыхательных путях, создает «депо» препарата в виде обратимых конъюгатов с жирными кислотами, что дает возможность однократного суточного дозирования. У будесонида низкая частота системных побочных эффектов — единственный ИГКС, относящийся к классу безопасности В по классификации FDA, Пульмикорт суспензия (для небулайзера) зарегистрирован у детей с 6 мес.

Формотерол — β₂-агонист длительного (12 часов) и, что особенно важно, быстрого действия (начало действия на протяжении первых минут после ингаляции). Это бронхолитик с высоким профилем кардиобезопасности (доказано, что его применение у здоровых добровольцев в дозах до 120 мг/сут не оказывал клинически значимого побочного влияния на сердечно-сосудистую систему. У

больных БА формотерол (в дозе до 228 мкг) не отличается по безопасности от высоких доз сальбутамола.

Суть концепции SMART: пациент применяет комбинированный препарат будесонид+формотерол в низких дозах — 80/4,5 мкг или 160/4,5 мкг — как базисную терапию планово и по потребности вместо сальбутамола или другого бронхолитика короткого действия. При начинающемся ухудшении возрастает потребность в «скоропомощном» препарате и, заменив бронхолитик короткого действия на комбинацию будесонид+формотерол, пациент не только эффективно снимает симптомы БА, но и автоматически рано усиливает противовоспалительную терапию.

При стабилизации симптомов потребность в дополнительных ингаляциях уменьшается или исчезает, и таким образом, средние общие дозы кортикостероидов при применении режима SMART получаются меньше, чем при применении стандартных режимов дозирования.

Эффективность и безопасность терапии в режиме SMART доказана масштабными многоцентровыми исследованиями с участием около 2000 пациентов и имеет наивысший уровень доказательности — А. Результаты исследований доказывают, что терапия в режиме SMART обеспечивает эффективный текущий (ежедневный) контроль астмы в разных популяциях пациентов. Большинство пациентов, принимающих Симбикорт в режиме SMART, не используют дополнительные ингаляции по требованию; при этом уменьшается средняя суммарная доза ИКС, частота обращений за неотложной помощью, частота госпитализаций в год (Boonsawat W., 2014).

Будесонид+формотерол в режиме SMART достоверно уменьшает относительные риски неблагоприятных исходов (смерть от всех причин, связанные с астмой, серьезные нежелательные явления) (M. Sears, F. Radner, 2009).