

КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: БУДЬТЕ НА ШАГ ВПЕРЕДИ (по материалам IX Национального Астма-Конгресса, г. Киев, 16 октября 2015 г.)

Совсем недавно лекарственный арсенал врачей, занимающихся лечением бронхиальной астмы (БА), пополнился новым препаратом. Речь идет о тиотропии (Спирива Респимат), который хорошо уже известен врачам как эффективное средство для лечения хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ). Закономерно у практикующих врачей возникает сейчас немало вопросов, касающихся целесообразности включения препарата в схему лечения БА, особенностей механизма действия тиотропия при этом заболевании, его доказательной базы и практических аспектов применения. Чтобы прояснить основные моменты, в рамках IX Национального Астма-Конгресса был проведен симпозиум «Контроль бронхиальной астмы. Будьте на шаг впереди». Сателлитный симпозиум возглавил **академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко**, а ведущие пульмонологи нашей страны осветили проблему и предложили решение.

Является ли БА полностью контролируемым заболеванием? На этот вопрос ответил заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней Ивано-Франковского национального медицинского университета, заслуженный деятель науки и техники Украины, **доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Островский**.

Он напомнил, что согласно рекомендациям GINA алгоритм лечения БА базируется на контроле и представляет собой замкнутый цикл: назначение лечения — оценка ответа на терапию — выяснение причин недостаточного контроля (факторы риска, техника ингаляций и др.) — коррекция лечения.

Уровень контроля БА согласно GINA-2014 определяется степенями терапии (шаги 1–5), на которых признаки болезни проявляются, уменьшаются или отсутствуют на фоне терапии.

Понятие контроля БА включает два основных момента:

- взгляд в прошлое — контроль симптомов за последние 4 недели,
- взгляд в будущее — факторы риска нежелательных результатов (ухудшения течения, обострений, снижения функции легких, побочных эффектов).

На сегодняшний день ситуация с контролем БА оценивается как неудовлетворительная во всем мире. Согласно данным Rees (2006), 82 % пациентов в Европе отмечают недостаточный контроль астмы. Другие эпидемиологические исследования прошлых лет свидетельствуют как минимум о 50 % случаев неудовлетворительного контроля (Desfougeres et al., 2007; Demoly et al., 2012). При этом, по данным Demoly et al. (2012), этот показатель не демонстрирует тенденции к снижению, несмотря на достижения в фармакотерапии БА.

Одной из серьезных проблем является переоценка пациентами контроля БА, что не дает возможности адекватно интенсифицировать терапию. Так, по данным Desfougeres et al. (2007), 40 % пациентов с плохим контролем оценили свое заболевание как «полностью контролируемое» или «хорошо

контролируемое». Не намного лучше ситуация с оценкой контроля астмы врачами.

Почему понятию контроля уделяется такое внимание? Пациенты с плохим контролем БА несколько раз в неделю испытывают приступы одышки, просыпаются из-за симптомов ночью и вынуждены часто использовать скорпомощные препараты. В среднем у одного из четырех пациентов симптомы астмы настолько выражены, что становятся причиной экстренных обращений за медицинской помощью. Каждое обострение заболевания способствует прогрессированию необратимых, а значит, и плохо поддающихся лечению, патологических изменений в дыхательных путях (Ю.И. Фещенко, 2009; 2014). И наконец, самое опасное то, что это заболевание является сегодня причиной каждой 250-й смерти в мире и 1 % потери трудоспособности (Rees, 2006).

Таким образом, теоретически БА может быть полностью контролируемой у значительной части пациентов, но в реальности контроля достигает максимум половина больных. Улучшению контроля заболевания способствует применение современного пошагового алгоритма лечения БА, когда схема терапии корректируется в зависимости от ответа на нее. При недостаточном контроле БА, особенно на фоне адекватного лечения, в первую очередь следует выяснить возможные причины этой проблемы. Таковыми могут быть сопутствующие заболевания, неправильная техника ингаляции, плохая приверженность к лечению и т. д. При невозможности выявить и скорректировать факторы риска, следует усилить терапию (шаг вверх). Назначение дополнительного препарата является более предпочтительным вариантом интенсификации лечения по сравнению с увеличением дозы ингаляционного кортикостероида (ИКС) или переходом на системный кортикостероид (СКС). Не следует пренебрегать и возможностью шага вниз, если контроль БА можно поддерживать меньшим количеством препаратов и меньшими дозами.

Доказательную базу тиотропия и его возможности в улучшении контроля БА представила заведующая кафедрой внутренней медицины № 1 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», **член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Алексеевна Перцева**.

Докладчик отметила, что основной причиной изучения эффективности и безопасности тиотропия при БА стала невозможность достижения контроля заболевания с помощью стандартной терапии у значительного количества больных. На сегодняшний день доказательная база тиотропия при БА уже включает 18 контролируемых клинических исследований с участием более 6 тыс. пациентов разного возраста (детей и взрослых) и с разной степенью тяжести астмы.

Одно из наиболее масштабных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований по изучению возможностей тиотропия при БА проводилось в 148 медицинских центрах на 5 континентах с участием 912

пациентов (Kerstjens et al., 2012). У всех участников исследования имело место неконтролируемое течение БА, несмотря на применение комбинации ИКС в высоких дозах (эквивалентно ≥ 800 мкг/сут будесонида) и β_2 -агонистов длительного действия (БАДД).

Группы пациентов были исходно сопоставимыми по демографическим показателям, характеристикам заболевания и лечению до начала исследования. Женщин было несколько больше (около 60 %), средний возраст больных составил 53 года, примерно 75,9 % пациентов никогда не курили. Средняя продолжительность заболевания была 28 лет, а средний пост-бронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на момент включения — 62,2 % от должно. Помимо ИКС и БАДД, некоторые пациенты получали антилейкотриеновые (21,9 %) и антигистаминные средства (14,9 %), теофиллины (16,1 %), омализумаб (4,1 %) и другие препараты.

Пациенты были рандомизированы в группы тиотропия или плацебо, которые применялись с помощью инновационного доставочного устройства Респимат. В качестве первичных конечных точек исследования были выбраны прирост пикового и минимального ОФВ₁ через 24 нед терапии и время до первого тяжелого обострения БА через 48 нед терапии.

В этом исследовании было показано значительное улучшение функции легких к 24 неделе терапии после добавления тиотропия к ИКС/БАДД по сравнению с группой плацебо. В частности, средний пиковый показатель ОФВ₁ увеличился на 154 мл. Также в группе, принимавшей Спирива Респимат, значительно уменьшилось количество тяжелых обострений. Как минимум одно такое обострение в группе тиотропия перенесли 26,9 % пациентов по сравнению с 32,8 % в группе плацебо, то есть снижение составило 21 % и было статистически достоверным ($p=0,003$). Риск усугубления симптомов снизился на 31 % (49,9 % vs 63,2 % пациентов, соответственно, $p<0,001$). Период времени без обострений также был достоверно больше при применении тиотропия — 282 дня по сравнению с 226 днями в группе плацебо. Период времени до ухудшения течения заболевания составил 315 и 181 день, соответственно. Количество пациентов, у которых было достигнуто улучшение контроля заболевания согласно опроснику ACQ-7, было на 68 % в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо.

При столь значимой эффективности профиль безопасности тиотропия в данном исследовании был сопоставим с плацебо. Как общая частота нежелательных явлений, так и частота серьезных событий не отличались между группами. Смертельных случаев зарегистрировано не было.

Проведенное исследование позволило сделать вывод, что добавление тиотропия в доставочном устройстве Респимат к комбинации ИКС/БАДД у пациентов с плохо контролируемой БА улучшает функцию легких и контроль заболевания, сокращает риск тяжелых обострений на 21 % и риск усугубления симптомов на 31 %, существенно удлиняет период времени до первого обострения и до ухудшения течения заболевания, но при этом имеет профиль безопасности, сопоставимый с плацебо.

На основании имеющейся сегодня доказательной базы можно утверждать, что Спирива Респимат не только улучшает текущий контроль астмы, но и снижает будущие риски при добавлении к стандартной терапии (комбинация ИКС/БАДД).

Эксперты посчитали такие доказательства убедительными и достаточными для того, чтобы включить тиотропий в совре-

менный алгоритм лечения БА, представленный в руководстве GINA-2015. Согласно новым рекомендациям тиотропий в доставочном устройстве Респимат показан как дополнительная терапия для пациентов старше 18 лет с историей обострений в анамнезе на 4 и 5 степени терапии.

Такое показание («дополнительная поддерживающая бронхолитическая терапия больных астмой, которые в настоящее время получают поддерживающую терапию комбинацией ингаляционных кортикостероидов (≥ 800 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и β_2 -агонистов длительного действия и которые имели ≥ 1 тяжелого обострения болезни в течение года») уже зарегистрировано для препарата Спирива Респимат и в Украине.

Об отдельных вариантах БА, при которых следует ожидать наибольшей эффективности тиотропия, рассказала заведующая отделением диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии НМАПО им. П.Л. Шупика, **доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Яшина.**

Как отметила докладчик, БА является гетерогенным заболеванием с широкой вариабельностью не только клинической картины, но и лежащих в основе развития болезни патофизиологических механизмов. Особенно это касается тяжелой, резистентной к стандартным схемам терапии астмы. В связи с этим для ее эффективного лечения требуется максимально персонализированный подход, необходимость которого подчеркивается в современных рекомендациях. Единого универсального решения для всех больных с тяжелой БА нет и не может быть. Выбор наиболее эффективной комбинации для каждого конкретного пациента должен основываться на анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных и позволяет не только добиться лучшего результата в отношении контроля БА, но и оптимизации расходов на лечение.

С учетом механизма действия и имеющейся доказательной базы наиболее значимого эффекта тиотропия можно ожидать при таких вариантах БА:

- неэозинофильная БА (нейтрофильная или низкогранулоцитарная),
- со снижением чувствительности к КС,
- со снижением чувствительности к β_2 -агонистам,
- с фиксированной бронхообструкцией,
- с поражением периферических (мелких) дыхательных путей,
- у курящих пациентов,
- с преимущественно ночными симптомами,
- при сочетании с ожирением,
- при сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ),
- при сочетании с синдром апноэ-гипопноэ сна (СОАГС),
- при сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), то есть так называемом перекрестном синдроме астмы и ХОЗЛ (АХПС).

Тиотропий является холинолитиком длительного действия, то есть его клинические эффекты опосредованы блокированием эффектов ацетилхолина. Следует отметить, что рецепторы к ацетилхолину есть не только у гладкомышечных

клеток бронхов, но и у эпителиальных клеток слизистой оболочки, фибробластов и клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов и т.д.). В связи с этим применение тиотропия позволяет влиять не только на спазм бронхов, но и другие механизмы патогенеза БА, в том числе на воспаление и ремоделирование бронхиального дерева.

Клинически значимое влияние тиотропий оказывает на нейтрофильное воспаление. Так, в исследовании *Imamoto et al.* (2008) было показано, что эффективность тиотропия в отношении улучшения показателя $ОФВ_1$ повышалась при увеличении количества нейтрофилов в индуцированной мокроте. По этой причине вариант БА с нейтрофильным воспалением является одним из основных показаний для назначения тиотропия.

Следует отметить, что эффективность тиотропия при БА изучалась не только в международных исследованиях, но и в нашей стране. Такое исследование было проведено еще 10 лет назад на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского под руководством академика Ю. И. Фещенко. В него включили 15 пациентов с БА, неконтролируемой на средних дозах ИКС/БАДД. У данной категории больных были получены хорошие результаты при назначении тиотропия, причем не только по влиянию на функцию внешнего дыхания, но и выраженность нейтрофильного воспаления.

Что касается курения, то на сегодняшний день доказана его роль в снижении чувствительности к КС у пациентов с БА. Этот эффект опосредован окислительным стрессом и снижением не только чувствительности рецепторов, но и их плотностью. Также у курящих пациентов чаще преобладает нейтрофильный воспалительный фенотип. Назначение тиотропия в случаях снижения чувствительности к КС, в том числе у курильщиков, может быть альтернативой повышению дозы ИКС. Например, в исследовании *Peters et al.* (2010) была показана значительно большая эффективность включения в схему тиотропия по сравнению с удвоением дозы ИКС.

Высокая эффективность тиотропия при БА с преимущественно ночными симптомами обусловлена повышенной холинергической активностью в это время суток. Это касается и сочетания БА с ГЭРБ, при котором симптомы часто провоцируются рефлюксом именно в ночное время (в связи с горизонтальным положением тела), когда активность парасимпатической нервной системы повышена. Заброс содержимого желудка в дыхательные пути еще больше повышает холинергическую активность.

При ожирении наличие нейтрофильного воспаления и очень выраженные нарушения функции внешнего дыхания (вследствие не только самой астмы, но и значительного избытка массы тела) не позволяют добиться хорошего контроля при применении стандартной терапии ИКС/БАДД и делают целесообразным включение в схему терапии тиотропия. Применение этого холинолитика у тучных пациентов способствует значительному улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению одышки, что позволяет больному постепенно повышать физическую активность и снижать массу тела, что еще больше усиливает клинический эффект терапии.

Значительное количество случаев тяжелой БА сочетается с СОАГС. Эпизоды апноэ или гипопноэ, которые могут наблюдаться до 200–300 раз за ночь, активируют холинергическую систему, что объясняет эффективность тиотропия у таких пациентов. Часто СОАГС сопутствуют ожирение и ГЭРБ, что

еще больше усугубляет ситуацию. В реальной клинической практике выявить пациентов с высоким риском СОАГС и отправить их на соответствующее исследование позволяют простые скрининговые симптомы — храп в ночное время и сонливость в дневное время.

Применение тиотропия в новом доставочном устройстве Респимат, которое генерирует частицы аэрозоля оптимального размера (1–5 мкм), значительно повышает эффективность контроля тяжелой БА при поражении периферических дыхательных путей. В исследовании *Nojo et al.* (2014) тиотропий Респимат дополнительно назначали 29 пациентам с очень тяжелой БА, у которых заболевание не удавалось контролировать с помощью комбинации ИКС/БАДД и омализумаба или СКС. Через 6 мес лечения отмечено значительное уменьшение выраженности одышки и улучшение проходимости дыхательных путей, в том числе мелких, по данным импульсной осциллометрии (ИОС). Бронхолитическая эффективность тиотропия по данным ИОС более чем в 2 раза превосходила таковую сальбутамола у включенных в исследование пациентов.

Очень актуальной проблемой является сочетание БА и ХОЗЛ, которое характеризуется наличием двух видов воспаления (эозинофильного и нейтрофильного) и сочетанием разных механизмов обструкции. Роль тиотропия в лечении ХОЗЛ подтверждена уже давно, а при АХПС он позволяет оказывать влияние сразу на оба компонента синдрома.

Эффективность тиотропия при АХПС была изучена в достаточно крупном 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании *Magnussen et al.* (2008) с участием 472 пациентов. Было показано значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ) и достоверное сокращение потребности в сальбутамоле как препарате неотложной помощи.

Нами изучается эффективность тиотропия у пациентов с АХПС и на базе Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского. Так, в исследовании приняли участие 11 пациентов с АХПС в возрасте от 44 до 68 лет и показателем $ОФВ_1$ от 34,3 % до 93,2 %. У многих пациентов были сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение. Из 11 человек 3 были курильщиками со стажем курения 1, 18 и 60 пачко-лет. После 2-недельного скринингового периода в дополнение к ИКС (8 пациентов) или комбинации ИКС/БАДД (3 пациента) был назначен тиотропий 18 мкг (в доставочном устройстве ХендиХейлер, так как Респимат на тот момент не был доступен в Украине). Такое лечение пациенты получали в течение 2 мес. Проанализировав полученные результаты, мы отметили, что добавление тиотропия обеспечило существенное улучшение показателей $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ, проходимости на уровне мелких бронхов, уменьшение сопротивления бронхов, легочной гиперинфляции и объема мертвого пространства через 3 ч, сутки и 2 мес терапии. Улучшение показателей функции легких коррелировало с повышением качества жизни. Есть основания предполагать, что при применении тиотропия в доставочном устройстве Респимат будут получены еще более выраженные результаты, особенно в отношении проходимости мелких бронхов.

Преимуществам инновационного доставочного устройства Респимат посвятила выступление заведующая лабораторией клинической иммунологии ГУ «Национальный институт

фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев), **доктор медицинских наук Елена Михайловна Рекалова.**

Она подчеркнула, что эффективность лечения БА и вероятность достижения ее контроля зависит не только от применяемых действующих веществ, но также от доставочных устройств и техники ингаляции.

Большинство из представленных сегодня на рынке ингаляторов имеют существенные недостатки, оказывающие значимое влияние на эффективность терапии. При применении многих из них в легкие попадает только часть вдыхаемой дозы препарата (10–40 %), тогда как значительное количество действующего вещества оседает в ротоглотке. Применение порошковых доставочных устройств требует быстрого, глубокого и продолжительного вдоха, что оказывается не под силу многим ослабленным и пожилым пациентам. Использование дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), в свою очередь, требует четкой координации вдоха с активацией ингалятора. Оценка правильности использования ДАИ показала, что 18 % пациентов активируют доставочное устройство во второй половине вдоха, а 5 % — после его завершения. В результате этого легочная депозиция препарата существенно снижается. В целом, частота критических нарушений техники ингаляции при использовании ДАИ составляет 12 %, порошковых ингаляторов — 35–44 % (Melani et al., 2011). Все это вынуждает фармацевтические компании совершенствовать свои доставочные устройства.

Недавно на украинском рынке появился аэрозольный ингалятор нового поколения — Респимат. Он существенно отличается от стандартных ДАИ, действующих за счет пропеллента (сжатого или сжиженного газа), выталкивающего препарат наружу с образованием аэрозоля. В доставочном устройстве Респимат используется не пропеллент, а механическая энергия сжатой пружины, а также другой принцип создания аэрозольного облака.

Основу доставочного устройства Респимат составляет униблок (запатентованная разработка Boehringer Ingelheim), состоящий из микротрубочек, по которым с большой скоростью движутся струйки препарата, собирающиеся в два сопла двумя большими струями, которые направляются в одну точку и, сталкиваясь, образуют аэрозольное облако. При этом давление в соплах составляет 250 атмосфер, а скорость потока жидкости превышает 500 км/ч, что обеспечивает образование аэрозольного облака с оптимальным аэродинамическим размером частиц.

Известно, что максимальную легочную депозицию обеспечивают частицы аэрозоля с размером от 1 мкм до 5 мкм, в то время как частицы большего размера оседают в ротоглотке, а меньшего — не задерживаются в легких и выводятся при выдохе. Примерно 75 % частиц аэрозоля, который образуется Респиматом, имеют размер 1–5 мкм, в то время как у стандартных ДАИ этот показатель составляет 40 % и менее.

Также Респимат характеризуется низкой скоростью выделения аэрозоля (< 0,8 м/с), что ассоциируется с уменьшением осаждения препарата в ротоглотке и, соответственно, с увеличением его доставки в нижние дыхательные пути. У стандартных ДАИ скорость выделения аэрозоля составляет 2–8 м/с, что сопряжено с осаждением 50–80 % дозы препараты в ротоглотке.

Большая продолжительность выделения аэрозоля у доставочного устройства Респимат (около 1,5 с по сравнению с 0,2 с у обычных ДАИ) дает возможность хорошо синхронизировать вдох с активацией ингалятора.

Все вышеперечисленные характеристики Респимата обеспечивают высокую степень легочной депозиции действующего вещества. Действительно, скинтиграфическое исследование Pitcaim et al. (2005) с использованием меченого радиоактивной меткой беклометазона продемонстрировало высокую степень легочной депозиции препарата при введении его через Респимат — 52 %, по сравнению с 29 % у порошкового ингалятора и 9 % у обычного ДАИ (при соблюдении правильной техники ингаляции!).

Следующим преимуществом Респимата является его удобство и простота использования. Чтобы осуществить ингаляцию, достаточно выполнить несколько простых действия: повернуть нижнюю часть устройства, открыть крышечку, захватить мундштук губами, нажать кнопку и вдохнуть. При опросе больных, применявших Респимат, 79 % пациентов оценили его использование как «очень простое» и 19 % как «простое». Уверенность при применении доставочного устройства Респимат 76 % опрошенных почувствовали сразу или на следующий день, остальные пациенты — уже через 2–3 дня (Barczok et al., 2003).

Респимат — многодозовый ингалятор, что позволяет оптимизировать расходы на лечение. Он имеет цифровой счетчик доз, что дает возможность пациенту заблаговременно побеспокоиться о приобретении нового картриджа с ингалятором Респимат. Устройство блокируется после 60-й дозы, сигнализируя об окончании ресурсов использования ингалятора.

Два исследования (Hodder et al., 2009; Freytag et al., 2007) было посвящено изучению предпочтений пациентов в отношении различных видов доставочных устройств. При сравнении с обычным ДАИ 72,3% респондентов безоговорочно сделали выбор в пользу устройства Респимат, 63,5–73,7 % пациентов предпочли Респимат порошковым ингаляторам.

Таким образом, Респимат — это ингалятор нового поколения, объединивший лучшие качества ДАИ (простоту, надежность и удобство применения, компактность, быстрый и выраженный эффект) с более высокой эффективностью доставки действующего вещества в нижние дыхательные пути и лучшими показателями легочной депозиции. Применение тиотропия в доставочном устройстве Респимат позволяет добиться лучших результатов в контроле БА.

*Материал подготовлен Натальей Мищенко
Для Медицинской газеты «Здоров'я України»*