

Комбинированная терапия бронхообструктивной патологии: два решения одной проблемы

А.А. Визель[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Хронические бронхообструктивные заболевания легких: бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – являются серьезной проблемой и экономическим бременем для практического здравоохранения. Цель научного обзора – отследить эволюцию взглядов на применение бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) при этих заболеваниях и проанализировать современные подходы к лечению, основанные на отечественных и международных рекомендательных документах. Лечение ХОБЛ направлено на два патогенетических компонента – воспаление бронхов и формирование эмфиземы. Основой базисной терапии остается применение бронхолитиков длительного действия двух классов. Применение бронхолитиков длительного действия при лечении БА направлено прежде всего на купирование хронического воспаления дыхательных путей. Основой базисной терапии БА является применение ингаляционных глюкокортикостероидов. В настоящее время как при БА, так и при ХОБЛ рекомендованы одинаковые комбинации бронхолитиков и ИГКС. Одно направление основано на применении ИГКС с формотеролом, препаратом 12-часового действия и быстрым началом, при котором препарат может применяться по потребности. Второе направление основано на постоянном приеме ИГКС/ДДБА только на регулярной основе, но с возможностью применять бронхолитики по потребности. При этом чаще применяются ИГКС с высокой аффинностью. Важным компонентом лечения являются приверженность врачевым назначениям и доступность препаратов разных типов для пациентов в реальной клинической практике. В настоящее время в России созданы условия для реализации лечения пациентов как с БА, так и ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией на основании импортозамещения современными препаратами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды, лекарственное обеспечение

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ. Комбинированная терапия бронхообструктивной патологии: два решения одной проблемы. *Медицинский совет.* 2023;17(20):28–35. <https://doi.org/10.21518/ms2023-302>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined therapy of broncho-obstructive pathology: two solutions to one problem

Alexander A. Vizel[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Chronic broncho-obstructive pulmonary diseases – bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – are a serious clinical problem and an economic burden for practical healthcare. The purpose of the scientific review is to track the evolution of views on the use of bronchodilators and inhaled corticosteroids (ICS) in these diseases and to analyze modern approaches to treatment based on domestic and international guidelines. COPD treatment is aimed at two pathogenetic components – inflammation of the bronchi and the formation of emphysema. The basis of basic therapy remains the use of long-acting bronchodilators of two classes. Treatment of asthma is directed primarily at chronic inflammation of the airways using long-acting bronchodilators. The basis of basic therapy for asthma is the use of inhaled glucocorticosteroids. Currently, the same combinations of bronchodilators and ICS are recommended for both asthma and COPD. One direction is based on the use of ICS with formoterol, a 12-hour drug with a fast onset, in which the drug can be used on demand. The second direction is based on the constant use of ICS/LABA only on a regular basis, but with the ability to use bronchodilators on demand. In this case, ICS with high affinity are more often used. An important component of treatment is adherence to medical prescriptions and the availability of different types of drugs for patients in real clinical practice. At present, conditions have been created in Russia for the implementation of both the treatment of patients with asthma and the treatment of patients with COPD with frequent exacerbations and eosinophilia based on import substitution with modern drugs.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, inhaled corticosteroids, drug provision

For citation: Vizel AA, Vizel IYu. Combined therapy of broncho-obstructive pathology: two solutions to one problem. *Medicnskiy Sovet.* 2023;17(20):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-302>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивная патология была предметом изучения не одно тысячелетие, начиная от фитотерапии и терапии дымами и заканчивая современным персонализированным подходом с учетом фенотипов и эндотипов. Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – две разные нозологические единицы, ключевым проявлением которых является нарушение проходимости дыхательных путей. Бронхообструктивный синдром имеет в свою очередь различные механизмы развития, среди которых повышенный тонус гладкой мускулатуры, воспаление стенок бронхов, нарушение эластической тяги легких, которая в норме поддерживает дыхательные пути открытыми вне акта дыхания, сдавление извне объемными образованиями (опухоли, увеличенные лимфатические узлы и т. п.), рубцовые изменения после перенесенных воспалительных процессов и, наконец, обтурация просвета избыточной мокротой, инородным телом или растущим новообразованием. Имитировать обструкцию при функциональном исследовании может слабость дыхательной мускулатуры или неврологические нарушения, когда пациент не способен развить нормальную для своего возраста и антропометрических данных объемную скорость выдоха, что современный прибор, обладающий компонентами искусственного интеллекта, расценит как признак обструкции.

Современное понимание ХОБЛ и БА стало результатом своеобразной борьбы мнений, проб и ошибок, мета-анализов и консенсусов, которые радикально меняли основную терапию каждого из заболеваний.

Целью данного обзора был анализ формирования современных представлений о лечении хронической бронхообструктивной патологии.

ПОНИМАНИЕ ТЕРАПИИ БА

Долгое время основной проблемой этих заболеваний считали бронхоспазм, и лечение сводилось к применению бронхолитиков разных классов – оральных, подкожных, внутривенных. Появление бронхолитиков длительного действия создало иллюзию того, что воздействие на гладкую мускулатуру позволит взять бронхиальную проходимость под контроль. На такой препарат, как салметерол, возлагались большие надежды. Были отмечены такие его эффекты, как угнетение пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей и подавление выброса медиаторов воспаления, так же как и стимулирующее воздействие на мукоцилиарный транспорт, цитопротекция респираторной слизистой и усиление вовлечения и активации нейтрофилов [1]. Еще в 1996 г. сотрудники Пизанского университета (Италия) показали преимущества лечения салметеролом больных БА в сравнении с пролонгированными препаратами теофиллина [2]. Однако результаты клинического исследования SMART – Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (не путать со SMART-терапией!) установили связь летальных исходов с монотерапией салметеролом, и была

сформулирована рекомендация – применять адrenomиметические бронхолитики длительного действия (ДДБА) только в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [3, 4]. Препаратов короткого действия это тогда не коснулось. Однако в документе глобальной инициативы GINA в 1995 г. БА уже рассматривалась как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Эксперты отмечали, что было много попыток определить астму с точки зрения ее влияния на функцию легких, т. е. ограничение воздушного потока, ее обратимость и гиперреактивность дыхательных путей. Но эти попытки не давали понимания механизмов, связанных с астмой. Оценка ключевой роли основного воспалительного ответа при астме привела к более полному определению астмы как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей¹. Бронхолитики короткого действия еще долгое время рассматривались как самостоятельные препараты первой помощи, но в редакции GINA 2019 г. монотерапия бета-адrenomиметиками короткого действия уже была не рекомендована для лечения БА у взрослых и подростков. Это было основано на сильной доказательной базе увеличения риска тяжелых обострений и смертей и требовало обязательного применения ИГКС. Таким образом, сформировалась четкая позиция относительно обязательного применения ИГКС пациентам с БА, а комбинация ИГКС/ДДБА стала оптимальным компонентом в лечении этих пациентов.

Путь к современному пониманию ХОБЛ и ее лечения тоже был крайне интересным. В свое время мы провели тщательный анализ истории современного понимания ХОБЛ. Большую роль на этом пути сыграло развитие клинической физиологии дыхания, которая начинается с создания Джоном Хатчинсоном первого спирографа в 1842 г., а современная интерпретация спирограммы основана на работах Б.Е. Вотчала, Р. Тиффно и А. Пинелли, которые в 1947 г. независимо друг от друга во главу угла поставили оценку параметров форсированного выдоха. Так, обструктивный синдром получил строгую объективную оценку. Понимание ХОБЛ шло двумя путями – посредством изучения эмфиземы и хронического бронхита. Гостевой симпозиум компании «Сибя» (Ciba Foundation Guest Symposium) объединил усилия ученых этих двух направлений, которые встали на путь создания более совершенного универсального термина. В отечественной литературе ХОБЛ нередко скрывалась за терминами «хроническая пневмония» и «астматический бронхит», от которых вскоре отказались [5]. Объединение ученых многих стран мира в глобальную инициативу GOLD позволило ежегодно обобщать мировые достижения в понимании ХОБЛ и обновлять как классификации, так и подходы к лечению². Российское респираторное общество под руководством академика А.Г. Чучалина также активно участвовало в этой проблеме, сохраняя свою обоснованную позицию как по классификациям, так и по лечению. И вот тут, как и при БА, понимание патогенеза ХОБЛ, и особенно роли воспаления,

¹ Global Strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National heart, lung, and blood institute. 1995. Revised 2019. Available at: www.ginasthma.com.

² Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

вносило свои позиции в рациональную терапию. Определение GOLD изначально было ориентировано на бронхообструктивный синдром, и деление по тяжести строилось на значениях объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) при условии, что $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (отношение к форсированной жизненной емкости легких) после бронхолитика было ниже чем 0,7. В определение тяжести заболевания была включена также частота обострений, данные вносились в специальную форму – анкету в дополнение к значениям, полученным при проведении спирометрии. Затем данные по процедуре спирометрии были вынесены в отдельную анкету. Но важным для лечения моментом было сначала включение в определение, а затем исключение из него воспаления дыхательных путей. Если бронхолитики были обязательной группой препаратов на всех этапах развития учения, то противовоспалительная терапия варьировалась – от системных глюкокортикоидов с определением доз и длительности до ИГКС/ДДБА. При этом высокодозные по ИГКС комбинации были рекомендованы для пациентов с тяжелой ХОБЛ. К настоящему времени эксперты четко определили место ИГКС при ХОБЛ – пациентам с частыми обострениями и/или эозинофилией периферической крови 300 клеток/мл и более, а наличие воспаления сохранилось в отечественном определении ХОБЛ [6].

Эволюция комбинаций ИГКС/ДДБА привела к созданию ряда препаратов, отличающихся по скорости наступления бронхорасширяющего эффекта, по аффинности гормона и по средствам доставки. На сегодняшний день глобальная инициатива GINA пересмотра 2023 г. предлагает два подхода к терапии БА – первый, на основании применения ИГКС/формотерола (беклометазон/формотерол и будесонид/формотерол), и второй, связанный с повышением дозы ИГКС при регулярном применении ИГКС/ДДБА (все ИГКС, включая флутиказон/салметерол).

Комбинации ИГКС/формотерол (с беклометазоном или будесонидом) характеризуются умеренной аффинностью ИГКС и бронхолитика 12-часового действия с быстрым началом бронходилатации (сопоставимой по скорости с сальбутамолом).

Изначально применявшаяся как базисная терапия ИГКС/ДДБА два раза в сутки была рекомендована для всех вариантов этих комбинаций. Первым шагом стала т. н. SMART-терапия, когда препарат применяется регулярно и в течение суток по потребности, в этой схеме ИГКС был представлен будесонидом. Этот подход был одобрен отечественными экспертами и включен в национальные клинические рекомендации [6]. Столь же эффективной оказалась комбинация беклометазон/формотерол, схема применения которого была названа MART-терапией, и прямое сопоставление этих режимов показало их эквивалентность. Использование одного ингалятора, содержащего комбинацию ИГКС и формотерола как для поддерживающей терапии, так и для терапии быстрого облегчения (однократная поддерживающая и облегчающая терапия – SMART или MART), рекомендуется GINA на 3-м и 4-м этапах лечения астмы. Эффективность и безопасность SMART/MART-терапии с будесонидом-формо-

теролом и беклометазоном-формотеролом подтверждены, но другие комбинации ИГКС и бронходилататоров длительного действия в этих режимах не изучались [7]. Эффективность такой комбинации привела к новой концепции «противовоспалительного бронхолитика», когда пациент может применять препарат по потребности. Если на фоне базисной терапии ИГКС/ДДБА пациент применял бронхолитик короткого действия, частота применения которого отражала уровень контроля и достаточность базисной терапии, то теперь пациент, стремясь облегчить свое состояние, применяет быстродействующий бронхолитик (формотерол), но вместе с ним – ИГКС, обеспечивая противовоспалительный эффект. Как справедливо отметили отечественные эксперты, такой подход повышает приверженность к лечению, поскольку пациент не пользуется КДБА, а сам обеспечивает уровень контроля за счет фиксированной комбинации [8]. Опыт применения этой комбинации при ХОБЛ с эозинофилией периферической крови 300 клеток/мл и более в отечественной клинической практике показал, что она снижает частоту обострений и влияет на риск обострений в будущем [9].

Комбинация флутиказон/салметерол характеризуется высокоаффинным ИГКС и 12-часовым бронхолитиком длительного действия, начало бронхорасширяющего эффекта которого отсрочено на 30–60 мин. Эта комбинация показала свою эффективность, когда необходимо перевести пациента с системных стероидов на ингаляционные, при этом в качестве контроля бронхообструктивного синдрома применяются бронхолитики короткого действия или их сочетание с ИГКС. Высокая аффинность флутиказона считается достаточной для 12-часового контроля над воспалением.

Накопленный мировой опыт вполне логично уложил в GINA пересмотра 2023 г., реализация рекомендаций которого зависит от доступности для системы здравоохранения препаратов ИГКС/формотерол и флутиказон/салметерол.

ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ИГКС/ДДБА

Анализ литературы последних двух лет дает современные представления о частоте применения этих комбинаций и их клиническом применении. Так, в Индонезии было проведено изучение схем назначения ингаляционных препаратов пациентам с астмой. Ингаляционная терапия применялась в 97,4% случаев по сравнению с 2,6% перорального пути введения. Среди ИГКС/ДДБА комбинация будесонид/формотерол 160/4,5 мкг была наиболее широко использована – в 45,7% [10].

Группа ученых из Казахстана представила анализ 600 случаев БА, среди которых у 40% пациентов была сопутствующая ХОБЛ, у 42% – аллергический ринит. Только 54% получали ИГКС (52,2% из них использовали будесонид/формотерол и 39,5% использовали флутиказон/салметерол). 39% использовали стероиды *per os* или парентерально в течение 12 мес. (51% пациентов с неконтролируемой астмой). Авторы указали

на необходимость срочных мер по оптимизации лечения БА в Казахстане [11].

В Бангладеш при обследовании 160 случайно отобранных пациентов с БА ингаляционный путь лечения (52,35%) встречался чаще, чем пероральный (47,65%). В 53,46% случаев пациенты получали флутиказон/салметерол [12].

Американские исследователи представили аналитический обзор, посвященный применению ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей и неотложной терапии или стратегии применения ИГКС по мере необходимости. Они отметили, что оба режима показали свою надежность, но пока не нашли доказательств их эффективности у пациентов, которые используют небулайзерную терапию, что может ограничивать использование этой тактики в этой популяции пациентов. Они указали на необходимость проведения новых исследований, чтобы выяснить, демонстрирует ли стратегия применения комбинации ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей и неотложной терапии или стратегия ИГКС по мере необходимости превосходство в контроле астмы в контексте затрат для отдельных пациентов и систем здравоохранения [13].

Кроме того, в США было проведено изучение тактики ведения пациентов с БА среди 147 членов Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии. Было установлено, что 69% следуют Национальной программе обучения и профилактики астмы, а 81% – рекомендациям GINA. Из 147 аллергологов 117 (80%) правильно указали, что такое SMART-стратегия. От 11 до 14% неправильно выбрали ИГКС плюс салметерол и 9% ИГКС плюс вилантерол для SMART-терапии. Основные препятствия для назначения предпочтительной стратегии включали неполное страховое покрытие, страховку, не одобряющую более одного ингалятора ИГКС/формотерола в месяц, и стоимость [14].

Другая группа американских исследователей провела оценку приверженности врачей применению ингаляторов ИГКС/формотерола и SMART-терапии в Соединенных Штатах. Были опрошены пульмонологи и аллергологи общей сети и академических учреждений. Они констатировали, что среди 20 опрошенных клиницистов только 6 описали регулярное назначение ингаляторов ИГКС/формотерола в качестве ингалятора для облегчения симптомов (отдельно или в рамках SMART). Среди препятствий для внедрения этой тактики были опасения, связанные с отсутствием маркировки FDA для использования ИГКС/формотерола в качестве облегчающей терапии (возможные судебные проблемы), недостаточная осведомленность пациента о предпочтительных вариантах выбора ИГКС/ДДБА (путаница в фармацевтических формулярах), высокая стоимость комбинированных ингаляторов. Тем не менее большинство клиницистов считали, что новейшие подходы к применению ингаляторов будут более интуитивными для их пациентов и предоставят возможность для сотрудничества и лечения, ориентированного на пациента [15].

В Швеции из 52 001 обследованного пациента 8,6% были назначены SMART-терапия; 38,1% – поддерживающая

терапия комбинацией будесонид/формотерол с регулируемой дозой; 45,1% – поддерживающая фиксированная доза комбинацией будесонид/формотерол; 4,8% – будесонид/формотерол в прерывистом режиме и 3,3% получили рецепты без информации о дозировке или с неясной информацией. Во время последующего наблюдения 22,8% находившихся на SMART-терапии также заявили о продолжении применения КДБА, что может отражать психологическую зависимость пациента от препаратов неотложной помощи, наличие сопутствующих заболеваний или низкий уровень контакта между пациентом и врачом [16].

В Турции при анкетировании 236 пульмонологов и 62 аллергологов сообщили, что для лечения астмы будесонид/формотерол был наиболее предпочтительной комбинацией ИГКС/ДДБА, за которой следовали беклометазон/формотерол и флутиказон/салметерол. Для астматиков с легкой формой заболевания ИГКС/формотерол был наиболее предпочтительным (72,6%) средством облегчения симптомов среди аллергологов, тогда как сальбутамол был наиболее предпочтительным (66,1%) среди пульмонологов ($p < 0,001$). Авторы отметили необходимость программ последипломного образования, направленных на рациональную терапию БА и снижение частоты применения сальбутамола [17].

В рамках первичной медико-санитарной помощи в Англии при анализе лечения 13 451 пациента с ХОБЛ беклометазона дипропионат/формотерол получали 45,5%, будесонид/формотерол – 20,1%, другие комбинации ИГКС/ДДБА – 34,4%. Авторы отметили, что назначение в первичной медико-санитарной помощи Англии более тесно связано с национальными рекомендациями, чем с глобальными стратегиями лечения [18].

В настоящее время широко используется как минимум 5 ИГКС. Сравнительный анализ показывает, что комбинации беклометазон/формотерол и будесонид/формотерол так же эффективны и безопасны, как комбинации флутиказона пропионата и флутиказона фумарата с ДДБА, а в некоторых случаях даже лучше, поскольку ее можно использовать в качестве MART-терапии при астме и в качестве поддерживающей терапии при ХОБЛ. Предпочтением этого режима является более широкая универсальность, а комбинация ИГКС/формотерол стала укладываться в концепцию противовоспалительного бронхолитика [19].

Комбинация беклометазон/формотерол продолжает широко применяться, и в сравнительном исследовании она показала клиническую эквивалентность и даже преимущества в сравнении с флутиказона фууроатом/вилантеролом при использовании дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) со способом применения «открыть, вдохнуть и закрыть». Создание современных средств доставки сухого порошка со стабильностью дозы в течение срока использования препарата вне зависимости от наклона ингалятора, не меняющего дозы после падения ингалятора, позволяет считать эту лекарственную форму беклометазона/формотерола современной, несмотря на появление новых молекул и устройств [20].

Анализ пяти неинтервенционных исследований, проведенных в Австрии, в которые был включен 891 пациент с БА, показал эффективность беклометазона/формотерола независимо от статуса курения, физической активности или предшествующего приема лекарств. Переносимость терапии экстрамелкодисперсным БДП/ФФ (беклометазона дипропионат/формотерола фумарат) была оценена как «очень хорошая» или «хорошая» у 98% пациентов. 95% пациентов намеревались продолжить лечение, и почти все (99%) оценили обращение с устройством как «очень хорошее» или «хорошее». О серьезных побочных реакциях не сообщалось [21].

Продолжаются исследования механизмов действия беклометазона/формотерола при ХОБЛ. Отечественные исследователи в эксперименте на модели ХОБЛ (с диоксидом серы) показали, что применение экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на этапе начальных структурных повреждений дыхательных путей позволяет предотвратить чрезмерное повреждение бронхиального эпителия, значительно снизить активность нейтрофильного воспаления, сохранить иммунобарьерную функцию бронхоальвеолярного эпителия и предотвратить формирование морфофункциональной картины модели ХОБЛ, характерной для животных, не получавших лечения [22]. Клинический анализ и обоснование для рационального применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона/формотерола при ХОБЛ дали белорусские исследователи, которые отметили сопоставимое с другими препаратами противовоспалительное действие на дыхательные пути при минимально ингаляционных низких дозах кортикостероидов и, соответственно, при наиболее благоприятном профиле безопасности [23].

Оценка применения фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола посредством порошкового ингалятора, проведенная в Греции, доказала свою эффективность у пациентов с БА средней и тяжелой степени в отношении функции легких, симптомов и контроля астмы в 6-месячном проспективном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании 661 пациента с БА, плохо контролируемой низкими дозами ИГКС. Высокая приверженность этой терапии была достигнута в 70% случаев, а доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась с 79,1 до 22,3% [24]. Аналогичный результат был получен в Китае при сравнении доставки трех доз 200/12, 400/24 или 800/48 мкг через этот ДПИ. Все дозы хорошо переносились. Системная биодоступность была низкой и сопоставимой с предыдущими данными, полученными у представителей европеоидной расы [25].

Необычное исследование представили эксперты, участвовавшие в работе научного комитета GINA. Они оценили безопасность и эффективность формотерола, применяемого по потребности у пациентов, получающих поддерживающую терапию ИГКС-формотеролом или ИГКС/салметеролом в исследовании RELIEF (из 18 124 с БА 5 436 пациентов на этой терапии). Формотерол по потребности значительно снижал риск обострений

по сравнению с сальбутамолом по потребности у пациентов, получавших базисную терапию комбинацией ИГКС/формотерол, но этого не было при терапии комбинацией ИГКС/салметерол. Больше нежелательных явлений наблюдалось при поддерживающей терапии ИГКС/салметеролом плюс формотерол по потребности [26].

Разработанная для лечения БА MART-терапия препаратами ИГКС/формотерол была исследована при ХОБЛ в сравнении с терапией фиксированными дозами флутиказона/салметерола пропионата. Всего было рандомизировано 195 пациентов, 103 – MART будесонид/формотерол и 92 с фиксированной дозой флутиказона/салметерола. Это первое исследование MART при ХОБЛ показало, что MART будесонид/формотерол может быть столь же эффективным, как и терапия фиксированными дозами флутиказона/салметерола, у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести при более низкой суточной дозе ИГКС и отсутствии различий в нежелательных реакциях [27].

В большом когортном исследовании, в которое было включено 13 316 пациентов с ХОБЛ, сравнивали риск развития пневмонии при применении ИГКС/ДДБА, содержащих мелкодисперсный флутиказон и экстрамелкодисперсный беклометазон. Повышение риска развития пневмонии было только для флутиказона, и авторы отметили, что существуют вариации подклассов ИГКС, которые следует тщательно учитывать при выборе лечения [28].

Научно-практический интерес к комбинации будесонид/формотерол сохраняется при лечении сочетания БА и ХОБЛ при дополнении терапии третьим компонентом – тиотропием. Исторически именно такое сочетание стало предшественником современных тройных комбинаций. По данным китайских исследователей, опубликованных в 2023 г., комбинация будесонид/формотерол с тиотропием бромидом при лечении сочетания БА и ХОБЛ значительно улучшала легочную функцию, функцию эндотелия и иммунный статус пациентов и способствовала восстановлению повреждений, вызванных перекисным окислением липидов в сыворотке крови [29].

Комбинация будесонид/формотерол была изучена и в период коронавирусной пандемии COVID-19. Проспективное наблюдательное исследование было проведено у пациентов с легкой формой COVID-19, у которых при поступлении отмечался кашель ≥ 8 баллов. При сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших будесонид/формотерол через дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) на 3-й и 7-й день, имелось значимое снижение кашля в сравнении с контрольной группой и потребности в противокашлевых средствах [30].

Среди предупреждений в отношении применения ИГКС/ДДБА в респираторной медицине показательны результаты исследования беклометазона/формотерола в исследовании FORZA при бронхоэктазиях, не связанных с муковисцидозом. Авторы отметили, что при отсутствии у пациентов ХОБЛ или БА эта комбинация не уменьшала кашель или не давала других преимуществ. В связи с возникновением значительно большего количества нежелательных явлений следует соблюдать осторожность при назначении ИГКС/ДДБА этим пациентам [31].

Метаанализ, посвященный сравнению фиксированных доз флутиказона пропионата/салметерола два раза в день с только ИГКС и другими сочетаниями ИГКС/ДДБА, в т. ч. с терапией в режиме MART с точки зрения улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), показал значимое преимущество в сравнении с плацебо, тогда как с MART-режимом эффект был аналогичным [32].

В 32-недельном проспективном многоцентровом слепом параллельном рандомизированном исследовании, проведенном в десяти клиниках по лечению тяжелой астмы в Ирландии, Северной Ирландии и Англии, применили цифровые технологии (оценка правильности ингаляции и цифровая пикфлоуметрия в основной группе) при лечении комбинацией флутиказон/салметерол. На 32-й нед. увеличение дозы препарата понадобилось 14% пациентов основной группы и 32% – контрольной ($p = 0,0015$), более того, 11% в основной и 21% в контрольной была начата биологическая терапия. На 20–32-й нед. приверженность составила 64,9% в активной группе и 55,5% в контрольной группе ($p = 0,0012$). Авторы сделали заключение, что применение флутиказона/салметерола под контролем цифровых технологий привело к небольшому улучшению приверженности лечению и значительному снижению нагрузки на лечение [33].

Эффективность оригинальных лекарственных форм флутиказона/салметерола была доказана во многих рандомизированных исследованиях, и в настоящее время интерес к этой комбинации подтверждается внедрением в практику воспроизведенных препаратов. Так, в Польше в многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 2 037 взрослых амбулаторных пациентов с астмой, оценили генерическую форму флутиказона/салметерола в порошковом ингаляторе. За время наблюдения (86 ± 30 дней) процент больных с контролируемой БА увеличился с 35,5% при первом посещении до 86,5% при третьем посещении ($p < 0,001$), приверженность превышала 95% [34].

В 2019 г. FDA одобрило применение другого генерика флутиказона/салметерола в оригинальном порошковом ингаляторе, и недавно были опубликованы результаты его сравнения при ХОБЛ с оригинальным препаратом с порошковой доставкой. Было сопоставлено 10 012 пациентов с ХОБЛ, выровненных по принципу «копия – пара». Было показано, что использование дженерика и патентованного препарата флутиказона/салметерола при ХОБЛ имело аналогичную эффективность и безопасность [35].

Наряду с созданием полных копий – генериков, проводится работа по совершенствованию лекарственной формы флутиказона/салметерола, например на основании создания нанокapsул на основе L-лизина, способных инкапсулировать два активных вещества и демонстрировать наилучшие аэродинамические характеристики, превосходя доставленную дозу оригинального препарата [36].

Дискуссия о применении ИГКС/ДДБА на постоянной основе, сочетанно или по потребности сопровождается

фундаментальными обоснованиями. Препараты, применяемые для лечения БА и ХОБЛ, метаболизируются и оказывают терапевтическое действие одновременно при условии, что концентрация препарата находится в пределах терапевтического окна. Изоформы CYP3A цитохрома P450 метаболизируют ИГКС, например, при применении флутиказона/салметерола. Оптимальные дозы назначаются точно с учетом таких факторов, как возраст, пол, раса и генетические особенности, поскольку они влияют на метаболизм лекарств. Как правило, ИГКС работают путем перемещения глюкокортикоидных рецепторов в ядро из цитозоля. Механизм потенцируется β -агонистами, и это потенцирует противовоспалительный эффект, который становится больше, чем у каждого из двух препаратов по отдельности. ИГКС, кроме того, вызывают большую продукцию β -рецепторов, активируя гены β -рецепторов. Авторы указали на то, что, как только это происходит, далее нет необходимости увеличивать дозу ИГКС [37]. Эти данные обосновывают т. н. вторую ветку в лечении БА без дополнительных доз ИГКС/ДДБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время для лечения пациентов с БА и ХОБЛ согласованы четко прописанные алгоритмы терапии на основании хорошо изученных препаратов, данные об эффективности и безопасности которых имеют строгую доказательную базу. Но, как следует из данного обзора, далеко не все пациенты получают терапию, соответствующую международным руководствам и клиническим рекомендациям, и одна из причин – дороговизна лечения и недоступность препаратов. В текущих условиях возникают ситуации, когда пациент вынужден отменить лечение, но не по причине недостаточной эффективности или безопасности, а из-за отсутствия препарата вследствие ухода ряда западных фармацевтических компаний с российского рынка.

В этом направлении в России создан полный ряд воспроизведенных лекарственных средств, который обеспечивает своевременное импортозамещение. Именно этим препаратам в настоящее время отдается предпочтение на тендерах при лекарственном обеспечении учреждений, работающих по программе обязательного медицинского страхования. В первую очередь это снижение зависимости от поставок из-за рубежа, постоянное наличие этих препаратов и снижение затрат как государства, так и населения при их покупках. Так, фиксированная комбинация беклометазон/формотерол выпускается в форме аэрозоля посредством ДАИ в дозировке, аналогичной оригинальному препарату (Респикомб Эйр).

Фиксированная комбинация флутиказон/салметерол также выпускается в виде дозированного аэрозоля в двух дозировках и в виде порошкового ингалятора в трех дозировках, подобно оригинальному препарату (Респисальф Эйр и Респисальф).

Фиксированная комбинация будесонид/формотерол выпускается в трех дозировках, принятых в мировой практике, в виде капсульного порошкового

ингалятора (Респифорб). Производство этих комбинаций на территории России ведет резидент ОЭЗ «Дубна» – компания «ПСК Фарма».

Компанию-производителю удалось воспроизвести данные фиксированные комбинации, подобрав устройство доставки, максимально обеспечив респираторную фракцию, сопоставимую с оригинальным ингалятором. Тем самым обеспечивается эффективность и безопасность лечения, не отличимая при переводе пациентов на Респифорб, Респисальф, Респисальф Эйр и Респикомб Эйр с оригинального препарата, получаемого ранее.

И наша задача на текущем этапе – обеспечить осведомленность как практических врачей, так и пациентов о наличии отечественных препаратов, которые могут быть хорошей заменой дорогостоящим импортным аналогам. Благодаря этому в современных условиях импортозамещения в России созданы условия для реализации обеих линий ведения пациентов с БА, а также ведения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией. 

Поступила / Received 08.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2023

Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001;120(1):258–270. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.258>.
- Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-titrated slow-release theophylline in patients with reversible airway obstruction. European Study Group. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1689–1695. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081689>.
- Perera BJ. Salmeterol multicentre asthma research trial (SMART): interim analysis shows increased risk of asthma related deaths. *Ceylon Med J*. 2003;48(3):99. <https://doi.org/10.4038/cmj.v48i3.3362>.
- Williams C. Cause of death in the SMART Trial. *Chest*. 2006;130(3):929–930. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.929-a>.
- Визель АА, Визель ИЮ. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы). *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(2):42–49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
Vizel AA, Vizel IYu. Chronic obstructive pulmonary disease – ab initio till present (historical literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(2):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-42-49>.
- Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генпе НА и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пулмонология*. 2022;32(3):393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Vasilyeva OS, Geppe NA et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
- Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1 Suppl.):31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.011>.
- Ненасшева НМ. Концепция «противовоспалительный бронхолитик»: гармония между потребностями пациента и целями врача при бронхиальной астме любой степени тяжести. *Практическая аллергология*. 2021;(1):8–16. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_8-16.
Nenasheva NM. The concept of “anti-inflammatory bronchodilator”: the harmony between the needs of the patient and the goals of the doctor in bronchial asthma of any severity. *Practical Allergology*. 2021;(1):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_8-16.
- Демко ИВ, Мамаева МГ, Собко ЕА, Крапошина АЮ, Гордеева НВ. Клинический опыт применения будесонида/формотерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2021;(16):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.
Demko IV, Mamaeva MG, Sobko EA, Kraposhina AY, Gordееva NV. Clinical experience of using formoterol/budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-26-31>.
- Aryani T, Rahmawati RK, Cinyadewi NP, Puspitasari AD, Rasyid AN, Samirah. Patterns of bronchodilator therapy in asthmatic outpatients. *J Public Health Afr*. 2023;14(Suppl. 1):2533. <https://doi.org/10.4081/jphia.2023.2533>.
- Vinnikov D, Raushanova A, Mukatova I, Nurpeisov T, Kushekbayeva A, Toxarina A et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02287-2>.
- Nishi MK, Akter S, Tania JJ, Shams N, Khatun S. Use of Drugs considering route of administration on drug prescription pattern for bronchial asthma in a tertiary level hospital. *Mymensingh Med J*. 2023;32(1):73–75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594304>.
- Salciccioli JD, Israel E. As-needed inhaled corticosteroids as add-on therapy versus SMART therapy: an evolving understanding of the two approaches in the management of moderate-to-severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2023;29(3):209–214. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000961>.
- Larenas-Linnemann D, Romeo J, Ariue B, Oppenheimer J. American College of Allergy, Asthma and Immunology members' preferred steps 1 to 3 asthma maintenance and reliever therapy and incomplete insurance coverage indicated as main practice hurdle. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(4):451–457. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.05.036>.
- Krings JG, Sekhar TC, Chen V, Blake KV, Sumino K, James AS et al. Beginning to address an implementation gap in asthma: clinicians' views of prescribing reliever budesonide-formoterol inhalers and SMART in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2767–2777. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.023>.
- Janson C, Melén E, de Fine Licht S, Telg G, Maslova E, Tran TN et al. Prescribing patterns of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in patients with asthma in Sweden. *Allergy*. 2023;78(8):2311–2314. <https://doi.org/10.1111/all.15710>.
- Günaydin FE, Ay P, Karakaya G, Ediger D. How do we manage asthma? Assessment of knowledge, attitude, and practice patterns among pulmonologists and allergists. *J Asthma*. 2023;60(1):130–138. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2033261>.
- Czira A, Banks V, Requena G, Wood R, Tritton T, Wild R et al. Characterisation of patients with chronic obstructive pulmonary disease initiating single-device inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist dual therapy in a primary care setting in England. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001243. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001243>.
- Brattsand R, Selroos O. May a different kinetic mode explain the high efficacy/safety profile of inhaled budesonide? *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;77:102167. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102167>.
- Varacca G, D'Angelo D, Glieca S, Cavalieri L, Piraino A, Quarta E et al. The impact of possible improper use on the performance in vitro of NEXThaler in comparison with Ellipta inhaler. *Eur J Pharm Sci*. 2023;183:106385. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106385>.
- Renner A, Marth K, Breyer-Kohansal R, Pohl W. Combined analysis of five non-interventional studies of the effectiveness, tolerability, and safety of the extrafine fixed dose beclomethasone/formoterol combination in the treatment of asthma in Austria. *Respir Med*. 2023;207:107097. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107097>.
- Титова ОН, Кузубова НА, Лебедева ЕС, Преображенская ТН. Эффект применения экстремелкодисперсной комбинации беклометазон/формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ. *РМЖ*. 2022;(2):16–20. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effekt_primeneniya_ekstramelkodispersnoy_kombinacii_beklometazonformoterol_naranney_stadii_formirovaniya_modeli_HOBL.
- Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES, Preobrazhenskaya TN. The effect of the use of an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of the formation of a COPD model breast cancer. *RMJ*. 2022;(2):16–20. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Effekt_primeneniya_ekstramelkodispersnoy_kombinacii_beklometazonformoterol_naranney_stadii_formirovaniya_modeli_HOBL.
- Метельский СМ, Давидовская ЕИ, Нагорнов ИВ, Ермолкевич РФ, Богуш ЛС, Рузанов ДЮ, Воробьева ОИ. Место ингаляционных кортикостероидных препаратов в комплексной терапии ХОБЛ с позиций GOLD-2022. *Реценн*. 2022;25(5):660–673. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.009>.
Metelsky SM, Davidovskaya EI, Nagornov IV, Ermolkevich RF, Bogush LS, Ruzanov DY, Vorobieva OI. The place of inhaled corticosteroid drugs in the complex therapy of COPD from the standpoint of GOLD-2022.

- Recept.* 2022;25(5):660–673. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.009>.
24. Bakakos P, Chatziapostolou P, Katerelos P, Efstathopoulos P, Korkontzelou A, Katsaounou P. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol nexthaler on device usability, adherence, asthma control and quality of life. A panhellenic prospective, non-interventional observational study in patients with asthma—the NEXT-Step Study. *J Pers Med.* 2022;12(2):146. <https://doi.org/10.3390/jpm12020146>.
 25. Luo Z, Lucci G, Santoro L, Topole E, Mariotti F. Pharmacokinetic profile of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate administered through a novel dry-powder inhaler in Chinese healthy volunteers. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;73–74:102129. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102129>.
 26. Reddel HK, Brusselle G, Lamarca R, Gustafson P, Anderson GP, Jorup C. Safety and effectiveness of as-needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroid (ics)-formoterol or ics-salmeterol maintenance therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2104–2114.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.03.046>.
 27. Muise S, Imkamp K, Seigers D, Halbersma NJ, Vonk JM, Luijk BHD et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fluticasone/salmeterol fixed-dose treatment in patients with COPD. *Thorax.* 2023;78(5):451–458. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219620>.
 28. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Papi A et al. Interclass difference in pneumonia risk in copd patients initiating fixed dose inhaled treatment containing extrafine particle beclomethasone versus fine particle fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:355–370. <https://doi.org/10.2147/COPD.S342357>.
 29. Jiang T, Li P, Wang Y. Effect of budesonide formoterol combined with tiotropium bromide on pulmonary function and inflammatory factors in patients with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2023;51(4):131–138. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i4.876>.
 30. Samajdar SS, Mukherjee S, Moitra S, Pal J, Joshi S, Tripathi SK. Effectiveness of budesonide formoterol fixed-dose combination MDI in reducing cough symptoms in COVID-19 patients: A real-world evidence study. *Lung India.* 2023;40(2):107–111. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_268_22.
 31. van der Veer T, de Koning Gans JM, Braunstahl GJ, Pieters ALP, van den Berg JMW, Hoek RAS et al. The effect of beclomethasone-formoterol versus placebo on chronic cough in patients with non-CF bronchiectasis: the FORZA randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2023;61(6):2300186. <https://doi.org/10.1183/13993003.00186-2023>.
 32. Maneechotesuwan K, Singh D, Fritscher LG, Dursunoglu NPGA, Phansalkar A, Aggarwal B et al. Impact of inhaled fluticasone propionate/salmeterol on health-related quality of life in asthma: A network meta-analysis. *Respir Med.* 2022;203:106993. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106993>.
 33. Hale EM, Greene G, Mulvey C, Mokoka MC, van Boven JFM, Cushen B et al.; INCA Research Team. Use of digital measurement of medication adherence and lung function to guide the management of uncontrolled asthma (INCA Sun): a multicentre, single-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):591–601. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00534-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00534-3).
 34. Doniec Z, Olszanecka-Glinianowicz M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, Chudek J. The assessment of effectiveness, tolerance, and patient satisfaction with the use of a new fixed-dose combination product, containing salmeterol and fluticasone propionate, Salflumix Easyhaler® in the treatment of asthma in the daily clinical practice. *J Asthma.* 2023;60(4):754–760. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2093220>.
 35. Feldman WB, Kesselheim AS, Avorn J, Russo M, Wang SV. Comparative effectiveness and safety of generic versus brand-name fluticasone-salmeterol to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1047–1056. <https://doi.org/10.7326/M23-0615>.
 36. Alyami MH, Dahmash EZ, Ali DK, Alyami HS, AbdulKarim H, Alsudir SA. Novel fluticasone propionate and salmeterol fixed-dose combination nano-encapsulated particles using polyamide based on L-Lysine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3):321. <https://doi.org/10.3390/ph15030321>.
 37. Mills H, Acquah R, Tang N, Cheung L, Klenk S, Glassen R et al. Biochemical behaviours of salmeterol/fluticasone propionate in treating asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). *Emerg Med Int.* 2022;2022:2593740. <https://doi.org/10.1155/2022/2593740>.

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Information about authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAE, Associate Professor of the Department of Phthysiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; tatpulmo@mail.ru