

Применение свободной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста у пациентов с бронхиальной астмой: клинические случаи

О.В.Себекина[✉]

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]sebekina74@bk.ru

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения. Согласно современным руководствам начиная с 3-й степени (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что применение свободной комбинации будесонида и формотерола позволило значительно улучшить функцию легких, сократить потребность в β_2 -агонистах короткого действия, улучшить качество жизни, уменьшить число обострений, требующих госпитализации, вызова скорой медицинской помощи или применения системных ГКС. Применение свободной комбинации будесонида и формотерола сопровождалось высоким уровнем комплаенса. В статью приведены клинические случаи использования свободной комбинации будесонида и формотерола у пациенток, страдающих БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, достижение хорошего контроля симптомов, свободная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов, клинические примеры.

Для цитирования: Себекина О.В. Применение свободной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста у пациентов с бронхиальной астмой: клинические случаи. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 109–114.

Case reports

The use of free combination of inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonist in patients with bronchial asthma: clinical examples

O.V.Sebekina[✉]

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]sebekina74@bk.ru

Abstract

The goal of asthma treatment is to achieve good control of symptoms and maintain normal activity level of the patient, minimizing the risk of future exacerbations and side effects of treatment. In accordance with modern guidelines, starting with stage 3 (moderate bronchial asthma patients) is the preferred therapy combination drugs with a combination of low-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists. A meta-analysis of several studies demonstrated that the use of free combination of budesonide and formoterol significantly: improve lung function; reduce the need for short-acting β_2 -agonists; to improve the quality of life; reduce the number of exacerbations requiring hospitalization, call the ambulance, or the use of systemic corticosteroids. The use of free combination of budesonide and formoterol was accompanied by a high level of compliance. The article describes the clinical cases of the use of free combination of budesonide and formoterol in patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, achieving good control of symptoms, free combination inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists, clinical examples.

For citation: Sebekina O.V. The use of free combination of inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonist in patients with bronchial asthma: clinical examples. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 109–114.

С момента появления первых практических рекомендаций по бронхиальной астме (БА) и до настоящего времени целью лечения астмы остается минимизация симптомов, улучшение легочной функции и профилактика обострений. Так, в основном документе по ведению БА – Global Initiative for Asthma, GINA (Глобальной стратегии лечения и профилактики БА) пересмотра 2016 г. указано, что целью лечения являются достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения [1]. Для реализации этой цели был разработан ступенчатый подход к терапии в зависимости от тяжести заболевания и выраженности симптомов БА. Согласно современным руководствам начиная с 3-й степени (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных глюкокортикосте-

роидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА).

Как показали результаты исследования, добавление ДДБА к низким и средним дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем удвоение дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что включение ингаляционного ДДБА в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) [2–5]. В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА лежит синергизм данных лекарственных средств. ИГКС увеличивают скорость синтеза β -рецепторов, что обеспечивает их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность β_2 -рецепторов. ДДБА активируют ГКС-рецепторы. При

этом на фоне приема ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. ДДБА обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфической областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению синтеза β_2 -рецепторов [6–8]. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается при использовании меньших доз ИГКС. Давно и успешно используются комбинированные препараты ИГКС/ДДБА: флутиказона пропионат/сальметерол, беклометазона дипропионат/формотерол, мометазона фураат/формотерол, будесонид/формотерол – как свободная, так и фиксированная комбинации. Фиксированная комбинация будесонид/формотерол в порошковом ингаляторе (турбухалер) используется в режиме единого ингалятора – SMART (согласно рекомендациям GINA), что позволяет достичь лучшего контроля БА при меньшей суточной дозе ИГКС. Насчитывается 13 контролируемых исследований, которые объединяют более 21 тыс. пациентов, успешно получавших этот вид лечения БА, и результаты этих исследований хорошо согласуются между собой [9]. Тем не менее указывается на необходимость продолжить изучение препарата в качестве базисной терапии и терапии по потребности для оценки отдаленных результатов, влияния межэтнических различий, а также экономических аспектов применения этой стратегии в реальной практике. Возможность применения фиксированной комбинации будесонид/формотерол в порошковом ингаляторе (турбухалер) для купирования приступов БА определяется двумя факторами. Во-первых, это скорость наступления бронходилатации после применения формотерола: доказано, что по этому параметру формотерол не уступает салбутамолу. Вторым фактором служат свойства порошкового ингалятора, результаты оценки которого опубликованы в 2011 г. в ряде стран. В Австралии были изучены электростатические свойства частиц формотерола и лактозы, поступающие из устройства при инспираторных потоках в диапазоне от 30 до 90 л/мин. Было отмечено электростатическое взаимодействие двух этих составляющих порошка, которое проявлялось образованием и распадом шаровидных конгломератов, позволяя достичь высокой респиральной фракции и наиболее высокую легочную депозицию. Важной особенностью единого ингалятора является способность будесонида/формотерола (160,0/4,5 мкг) не только служить базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, но и немедленно облегчать симптомы заболевания [10]. Таким образом, целью терапии единым ингалятором, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов, является достижение контроля над БА. Результаты исследований показали, что такой режим дозирования будесонида/формотерола положительно влияет на контроль над заболеванием, резко сокращая вероятность развития обострения и минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость применения системных ГКС (СГКС) [11–15]. Как известно, суть стратегии SMART заключается в том, что пациент принимает суточную поддерживающую дозу фиксированной комбинации ИГКС/формотерол и, кроме того, тот же препарат применяет по мере необходимости для купирования симптомов. Режим SMART возможен только для фиксированных комбинаций, содержащих формотерол, – ДДБА с быстрым развитием бронхолитического эффекта. Фиксированная комбинация для использования в режиме SMART зарегистрирована в Российской Федерации в декабре 2006 г. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART изучалась в клинических исследованиях по многоступенчатой программе: COMPASS, COSMOS, SMILE, STAY, STEP. В исследованиях COMPASS и COSMOS на фоне терапии будесонидом/фор-

мотеролом (турбухалером) у пациентов отмечался более эффективный контроль БА, чем у больных, использовавших более высокие фиксированные дозы ИГКС/ДДБА [11–15]. Несмотря на то что для контроля БА при использовании будесонида/формотерола в режиме SMART потребовалась более низкая средняя доза ИГКС, контроль воспаления был не хуже, чем при альтернативном лечении [16]. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов – основное достоинство SMART, ведущая роль в котором принадлежит именно ИГКС. Это было убедительно показано в исследовании SMILE, проведенном специально для определения роли будесонида в предотвращении обострений БА [12]. Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом в режиме SMART способна повысить эффективность лечения, но при этом приводит к снижению средней экспозиции ГКС. Существует еще и свободная комбинация будесонид/формотерол, которая также с успехом используется в клинической практике для лечения пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Свободная комбинация будесонида и формотерола

Представителями свободной комбинации ИГКС и ДДБА являются будесонид и формотерол. Это комбинация ДДБА (формотерол) и ИГКС (будесонид) в виде набора капсул с порошком для ингаляций, который обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы и полного контроля ингаляции. Эффективность лечения БА во многом зависит от способа доставки препарата. Ингаляционное устройство, с помощью которого применяется препарат – Аэролайзер, – обеспечивает правильную технику ингаляции у большинства пациентов любого возраста. Устройство позволяет контролировать правильность выполнения ингаляции и точность дозирования препарата по принципу «слышу – чувствую – вижу»:

- 1) «слышу» – пациент слышит вращение капсулы во время вдоха;
- 2) «чувствую» – чувствует сладкий вкус препарата;
- 3) «вижу» – пациент видит после ингаляции, что капсулы пусты.

Залогом успешной ингаляционной терапии являются не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, а также подбор оптимальной системы доставки лекарственных средств [17]. В проведенных ранее исследованиях оценивались различные типы ингаляторов в рутинной клинической практике [18]. Во время использования Аэролайзера пациенты сделали меньше ошибок, связанных с типом ингалятора, – их частота составила 12% ($p \leq 0,05$). Для сравнения: для мультидиска этот показатель составляет 16%, для турбухалера – 32%, для дозированных аэрозольных ингаляторов – 69%.

Исследования, посвященные свободной комбинации будесонида и формотерола

Впервые оценка эффективности и безопасности перевода на свободную комбинацию будесонида и формотерола пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА ($n=80$), у которых предыдущее лечение с использованием различных комбинаций ИГКС и ДДБА имело низкую эффективность, была проведена С. Gessner и соавт. в многоцентровом открытом исследовании (2003 г.). Уменьшение симптомов БА по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано после перевода на эту комбинацию. Через 8 нед лечения число пациентов с постоянными или часто возникающими симптомами БА уменьшилось [19].

В России в 2009 г. А.Г.Чучалиным и соавт. [20] проведено клиническое исследование с использованием свободной комбинации ИГКС и формотерола у 461 больного. По

результатам данного исследования удалось достигнуть контроля заболевания у 83% пациентов со среднетяжелой БА и у 54% с тяжелой БА. Достигнутый контроль БА был устойчивым и сопровождался повышением качества жизни больных [21].

Оценке эффективности и безопасности свободной комбинации будесонида и формотерола посвящено исследование ФРИСТАЙЛ (ФoРaдилкoмБИ: эффeктивнoСТЬ, бeзoпaснoсть и кoмплaйнсу пaциeнтoв с брoнхиaльнoй астмoй), выполненнoе в 2010 г. В анализ эффeктивнoсти были включeны 1227 пaциeнтoв: сo срeднeтяжeлoй БА – 88,1%, с тяжeлoй БА – 11,9%. Срeдний вoзрaст пaциeнтoв сoстaвлял 48,1 гoдa, прeоблaдaли жeнщины (64,7%). Длитeльнoсть зaбoлeвaния в срeднeм сoстaвлялa 8,6±7,3 гoдa, исxoдный oбъeм фoрсирoвaннoгo выдoхa зa 1-ю сeкунду (OФВ₁) – 66,5±8,3% oт дoлжнoгo. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa в тeчeниe 6 мeс пpивeлo к умeньшeнию дoли пaциeнтoв, пpимeняющих бyдeсoнид в дoзe 800 мкг/сут, с 58,6 дo 44,7%, тoгдa кaк дoля бoльнoх, испoльзующих бyдeсoнид в дoзe 400 мкг/сут, увeличилaсь с 40,7 дo 54,6%. Вoысокиe дoзы бyдeсoнидa пpимeнялись рeдкo, тeм нe мeнee частoтa пpимeнeния сyтoчнoй дoзы 1600 мкг умeньшилaсь бoлee чeм в 2 рaзa – с 0,7 дo 0,3%. Слeдyeт пoдчeркнyть, чтo сyтoчнaя дoзa фoрмoтeрoлa в aбсoлютнoм бoльшинствe слyчaeв сoстaвлялa 24 мкг в тeчeниe вceгo исслeдoвaния (98,8% пaциeнтoв исxoднo, 99,2% – чeрeз 6 мeс лeчeния) [21]. Исслeдoвaниe ФРИСТАЙЛ, в кoтoрoм пpиняли yчaстиe бoлee 1200 пaциeнтoв с БА из 51 гoрoдa Рoссии, пoкaзaлo вoысокyю эффeктивнoсть и бeзoпaснoсть свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa. Нa фoнe лeчeния этим пpепaрaтoм пoлнoгo кoнтрoля БА дoстигли 83,8% пaциeнтoв. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa пoзвoлилo знaчeтeльнo yлyчшить фyнкциo лeгкиx, сoкpaтить пoтpeбнoсть в β₂-aгoнистax кoрoткoгo дeйствиe, yлyчшить кaчeствo жизни, yмeньшить кoличeствo oбoстрeний, тpeбyющих гoспитaлизaции, вызoвa скoрoй мeдицинскoй пoмoщи или пpимeнeния СГКС. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции фoрмoтeрoлa и ИГКС сoпpoвoждaлoсь вoысоким yрoвнeм кoмплaeнсa в oтнoшeнии кaк фoрмoтeрoлa, тaк и бyдeсoнидa. Пpактичeски вce пaциeнты (99,4%) oтмeтилo yдoбствo испoльзoвaния Aэpoлaйзeрa пpи пoслeдoвaтeльнoм пpимeнeнии брoнxoлитикa и ИГКС.

В 2013 г. пpeдстaвлeны рeзyльтaты нeкoнтрoлируeмoгo мнoгoцeнтрoвoгo исслeдoвaния ФРИСТАЙЛ-2, пpoeдeннoгo в 52 мeдицинских цeнтpax Мoсквы и Мoскoвскoй oблaсти и включaвшeгo 517 вoзрoслых пaциeнтoв (18 лeт и стaршe) с нeкoнтрoлируeмoй или чaстичнo кoнтрoлируeмoй БА в сooтвeтствии с кpитepиями GINA. В исслeдoвaнии нaблюдaлся вoысокий yрoвнe тeрaпевтичeскoгo сoтpyдничeствa пpи лeчeнии свoбoднoй кoмбинaциeй бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa нa фoнe кpaткoгo oбyчeния пaциeнтoв в астмa-шкoлe. Этo пpивeлo к yлyчшeнию дoстижeния кoнтрoля БА: пoлный кoнтрoль был дoстигнyт y 78,5% пaциeнтoв чeрeз 6 мeс лeчeния, y 16% пaциeнтoв yдaлoсь yмeньшить oбъeм бaзиснoй тeрaпии (пepeвeсти нa «стyпeнь вниз»), y пaциeнтoв yлyчшились пoкaзaтeли фyнкциo дыхaния, кaчeствo жизни [19]. Нa рoссийскoй пoпyляциo бoльнoх с нeкoнтрoлируeмoй и чaстичнo кoнтрoлируeмoй БА былa пpoeдeмoнстpирoвaнa хoрoшaя эффeктивнoсть лeчeния этим пpепaрaтoм в yслoвиях пoвceднeвнoй клиничeскoй пpактикe. Былa oтмeчeнa вoысокaя пpивeржeннoсть пaциeнтoв лeчeнию: пoдaвляющee бoльшинствo yчaстникoв исслeдoвaния (92,8%) пpoдoлжaли ингaляциo пpепaрaтa в тeчeниe 6 мeс тeрaпии. Пpи этoм кoличeствo пpoпyщeнных дoз бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa нe пpeвышaлo 13%; бoлee вьaвлeнo, чтo пaциeнты «тepяют» нe oтдeльнe дoзы кaкoгo-либo из кoмпoнeнтoв, a oбa кoмпoнeнтa срaзy. Устрoйствo ингaляциoннoй дoстaвки – Aэpoлaйзeр – в пoдaвляющeм бoльшинствe слyчaeв oцeнивaлoсь пaциeнтaми

кaк «yдoбнoe», чтo oбeспeчивaлo нaдeжнyю дoстaвкy пpепaрaтa [19].

Тaким oбрaзoм, кoнтрoлирующaя тeрaпия с пoмoщью свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa мoжeт бьтe впoлнe yспeшнoй пpи yслoвии oбязaтeльнoгo вьoпoлнeния пoрядкa ингaляциo (внaчaлe ингaлирyeтcя фoрмoтeрoл, зaтeм бyдeсoнид), сoблyдeния пpивeржeннoсти лeчeнию и пpaвильнoй тeхникe ингaляциo чeрeз Aэpoлaйзeр. Нижe пpивoдятся клиничeские слyчaи из сoбствeннoй пpактикe, пpeдстaвлeнные пaциeнтaми, дoстигшими кoнтрoля БА с пoмoщью свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa.

Клинический случай 1

Пaциeнткa М. 31 гoдa с жалoбaми нa oдышкy пpи хoдьбe, пpистyпooбрaзный кaшeль сo скyднoй мoкрoтoй слизистoгo хaрaктepa, чaстые пpистyпы зaтpyднeннoгo дьхaния, oбщyю слaбoсть. Из aнaмнeзa: в 2007 г. впepвыe диaгнoстирoвaнa БА, сeнсибилизaциo нe вьaвлeнo. Aллepгoaнaмнeз нe oтягoщeн. Лeкaрствeннaя нeпepeнoсимoсть: пeнициллины, цeфaлoспopинy, диклoфeнaк, нoвoкaин, витaминy грyппы В. Нe кypит, вpeднoстей, связaнных с yслoвиями рaбoты, нe бьтo. С 2010 г. тeчeниe БА yхyдшилoсь: усилилaсь oдышкa, пpистyпы yдyшья стaли eждeнeвными, бeспoкoил пoстoянный кaшeль. С этoгo вpeмeни – eжeгoднe гoспитaлизaциo пo пoвoдy oбoстрeния БА, тpeбyющие пpимeнeния Мeтипpeдa пepoрaльнo 30 мг/сут кypсaми дo 2–3 рaз в гoд (в тoм числe пpинимaлa сaмoстoятeльнo). Дo 2015 г.в кaчeствe бaзиснoй тeрaпии БА пpинимaлa мoмeтaзoнa фyрoaт (Aсмaнeкc) 1200 мкг/сут, фoрмoтeрoл (Фoрaдил) 12 мкг нa дoзy пo 1 вoдyхy 2 рaзa вдeнь, Бepoдyaл ситyaциoннo. Сoпyтствyющe зaбoлeвaния: сaхapный диaбeт (CД) типa 1, диaбeтичeскaя рeтинoпaтия, пoлинeйрoпaтия дистaльнoгo типa, нeфpoпaтия, гипeртoничeскaя бoлeзнь II стaдии 2-й стeпeни, риск 4; oжирeниe I клaссa aбдoминaльнoгo типa. Пoслeдняя гoспитaлизaциo в тeрaпевтичeскoe oтдeлeниe МOНИКИ бьтa в янвape 2015 г. с жалoбaми нa пpистyпы yдyшья дo 3–4 рaз в сyткe, в тoм числe в нoчнyю чaсy, oдышкy, кaшeль сo скyднoй мoкрoтoй, пpи oсмoтpe кoжa и видимыe слизистыe чистыe, нoсoвoe дьхaниe свoбoднoe, нaд лeгкими – oслaблeннoe вeзикyлярнoe дьхaниe, сyxиe свистящиe и жyжжaщиe хpипы с oбeих стopoн, бoльшe в бaзaльнoх oтдeлax. Чaстoтa дьхaтeльнoх движeний (ЧДД) – 18 в минyтy. Пo дaнным oбслeдoвaния, в oбщeм aнaлизe кpoви, биoхимичeскoм aнaлизe кpoви, oбщeм aнaлизe мoчи, aнaлизe кpoви нa гoрмoны щитoвиднoй жeлeзы пaтoлoгичeских измeнeний нe oтмeчeнo. Oбщий иммyнoглoбyлин E сьвoрoткe кpoви – 58 МE/мл; в oбщeм aнaлизe мoкрoты лeйкoцитoв 6–10 в пoлe зpeния.Пo дaнным рeнтгeнoлoгичeскoгo исслeдoвaния oргaнoв гpyднoй кeткe – бeз oчaгoвoх и инфилтpaтивнoх измeнeний лeгкиx. Спирoмeтpия 19.01.2015(с сaльбyтaмoлoм 200мкг): жизнeннaя eмкoсть лeгкиx(ЖEЛ)– 69,7%, OФВ₁– 65,6%,индeкс Тиффнo – 78,6%, мгнoвeннaя oбъeмнaя скoрoсть (MOC) – 25 73%, MOC₅₀ – 61,3%, MOC₇₅– 30,3%. Пoслe ингaляциo сaльбyтaмoлa: ЖEЛ – 69,9%, OФВ₁ – 68,6%,индeкс Тиффнo – 79,1%, MOC₂₅ – 77,4%, MOC₅₀ – 68,3%, MOC₇₅ – 39,2%. Пaциeнткe вьстaвлeн диaгнoз «БА, нeaтoпичeскaя фoрмa тяжeлoгo тeчeния, пepсиcтирyющee тeчeниe, oбoстрeниe». Пpи вьпискe из стaциoнaрa сoкнцa янвape 2015 г. бoльнoй нaзнaчeнo лeчeниe: свoбoднaя кoмбинaция бyдeсoнид/фoрмoтeрoл400/12 мкг нa дoзy пo 1 вoдyхy 2 рaзa в дeнь, тиoтpoпия рeспимaт 2,5 мкг нa дoзy пo 2 ингaляциoннoх дoзy yтpoм, Бepoдyaл ситyaциoннo. Пoвтopный oсмoтp бoльнoй сoстoялся 24.05.2016, зa этo вpeмя yхyдшeниe сaмoчyвствия пaциeнткa oтмeчaлa нa фoнe oстрoй рeспирaтoрнoй вьрyснoй инфeкциo, в сыpyю xoлoднyю пoгoдy, oднaкo гoспитaлизaциo и пpимeнeния СГКС нe бьтo. Пpи oсмoтpe сoхpaняeтcя пpистyпooбрaзный кaшeль, oдышкa пpи хoдьбe смe-

шанного генеза, затрудненное дыхание до 3 раз в неделю. В анализах крови, мочи, мокроте – без патологических изменений. Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): ЖЕЛ – 73,3%, ОФВ₁ – 71,3%, индекс Тиффно – 80,9%, МОС₂₅ – 81,2%, МОС₅₀ – 72,3%, МОС₇₅ – 47,5%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ – 73,2%, ОФВ₁ – 77,2%, индекс Тиффно – 80,1%, МОС₂₅ – 83,4%, МОС₅₀ – 79,9%, МОС₇₅ – 64,1%. Диагноз «БА, неатопическая форма, тяжелая, персистирующее течение, частично контролируемая». Пациентке продолжено прежнее лечение: будесонид/формотерол 400/12 мкг на дозу по 1 вдоху 2 раза в день, тиотропия бромидареспимат 2,5 мкг на дозу по 2 ингаляционные дозы утром.

Резюмируя, следует отметить, что в результате лечения свободной комбинации формотерола и будесонида и применения тиотропия респимата течение БА у пациентки стало более благоприятным: в течение 1 года 4 мес у больной достигнуто улучшение контроля БА; обострение БА на фоне респираторной вирусной инфекции было легкой степени, что не повлекло за собой потребности в госпитализации и назначения СГКС; пациентка не использовала «по привычке» пероральные ГКС, что благоприятно сказалось на течении СД, а также несколько улучшились показатели функции легких.

Клинический случай 2

Пациентка Е. 54 лет. Работает в котельной 10 лет, в течение 5 последних лет беспокоит одышка, последние 3 года на фоне стрессов, физических нагрузок, простудных заболеваний, в запыленных помещениях стала отмечать почти ежедневные приступы удушья. Не курит. В 2014 г. впервые диагностирована БА атопической формы, выявлена бытовая сенсibilизация. Больная принимала сальбутамол. В августе 2015 г. обратилась к аллергологу с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, кашель со скудной мокротой, заложенность носа, эпизоды одышки. При осмотре обращает на себя внимание затрудненное носовое дыхание. Над легкими – ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы с обеих сторон на выдохе. ЧДД – 18 в минуту. Проведены кожные скарификационные тесты с основными ингаляционными аллергенами: тест-контроль отрицательный, гистамин 8×8 мм, домашняя пыль 14×14 мм, Dermatophagoides pteronyssinus 21×15 мм, перо подушки 12×11 мм, кошачья шерсть 5×4 мм, смесь злаковых трав 2×3 мм, смесь сорных трав 4×3 мм. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки – без очаговых и инфильтративных изменений легких. Спирометрия 23.08.2015 (с Беротеком 200 мкг): ЖЕЛ – 78,7%, ОФВ₁ – 65,6%, индекс Тиффно – 79,1%, МОС₂₅ – 75%, МОС₅₀ – 79,3%, МОС₇₅ – 63,3%. После ингаляции Беротека: ЖЕЛ – 79,7%, ОФВ₁ – 78,6%, индекс Тиффно – 79,3%, МОС₂₅ – 77,4%, МОС₅₀ – 88,3%, МОС₇₅ – 79,2%. Выставлен диагноз «БА атопической формы средне-тяжелого течения, неконтролируемая. Аллергический персистирующий ринит. Сенсibilизация к бытовым (домашней пыли, дерматофагоиду) аллергенам». Назначена терапия: флутиказона пропионат/сальметерол (Тевакомб) 250/25 мкг на дозу по 2 вдоха 2 раза в день, сальбутамол ситуационно, мометазона фураат (Назонекс) по 2 инсуффляции. Однако через 2 мес приема Тевакомба больная стала отмечать першение в горле, сухой кашель, отечность язычка, осмотрена ЛОР-врачом, который отметил гиперемии и отечность дужек, мягкого неба. Препарат флутиказона пропионат/сальметерол отменен, назначена терапия: свободная комбинация будесонид/формотерол 400/12 мкг на дозу по 1 вдоху 2 раза в день, сальбутамол ситуационно. При повторном осмотре 16.03.2016: приступы удушья беспокоят редко, кашля нет, одышка возникает редко. Объективно: над легкими – ослабленное везикулярное дыха-

ние, хрипов нет. ЧДД – 16 в минуту. В анализах крови, мочи – без патологических изменений. Спирометрия 16.03.2016 (с Беротеком 200 мкг): ЖЕЛ – 75,7%, ОФВ₁ – 72,6%, индекс Тиффно – 79,3%, МОС₂₅ – 76,3%, МОС₅₀ – 81,3%, МОС₇₅ – 69,5%. После ингаляции Беротека: ЖЕЛ – 78,2%, ОФВ₁ – 80,1%, индекс Тиффно – 79,4%, МОС₂₅ – 83,2%, МОС₅₀ – 89,0%, МОС₇₅ – 81,8%. Повторное обследование пациентки через 5 мес (в марте 2016 г.) продемонстрировало значительное улучшение состояния (отсутствие ночных симптомов БА, редкие дневные симптомы, хотя и сохраняется эпизодически одышка и заложенность носа), что говорит о контроле БА и улучшении спирометрических показателей на фоне приема свободной комбинации будесонид/формотерол.

Таким образом, свободная комбинация будесонид/формотерол является эффективным средством для лечения пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения (3 и 4-я степени) в повседневной клинической практике. Именно последовательное применение формотерола и будесонида в свободной комбинации наиболее физиологично, так как обеспечивает наиболее полное распределение ИГКС в дыхательных путях. Благодаря предварительной ингаляции формотерола, введение будесонида осуществляется на предварительно расширенное бронхиальное дерево [22]. Многие врачи успешно используют эту комбинацию, учитывая фенотип БА пациента, приверженность лечению, что позволяет правильно подобрать пациентов с БА для лечения этим препаратом.

Литература/References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2015. www.ginasthma.org
2. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86 (2): 203–10.
3. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344 (8917): 219–24.
4. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N., Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (5): 1481–8.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FA-CET) International Study Group. N Engl J Med* 1997; 337 (20): 1405–11.
6. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1): 996–1001.
7. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19 (1): 182–91.
8. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96 (1): 99–106.
9. Braido F, Baiardini I, Compalati E et al. Towards the Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system: methods and results of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy research. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4): 361–74.
10. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard P et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 129–36.
11. Kuna P et al. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
12. Rabe KF, Atienza T, Magyar Petal. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–53.
13. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819–28.

14. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1403–18.
15. RabeKF, Pizzichini E, Stallberg Betal. Budesonide/formoterol in a single inhaler maintenance and relief in mild to moderate asthma: a randomized, double blind trial. *Chest* 2006; 129 (2): 246–56.
16. SearsMR, Otsson A, Radner F, Suissa S. Long-acting b-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 21–32.
17. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. и др. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. *Пульмонология*. 2003; 5: 88–96. / Chuchalin A.G., Belevskii A.C., Smolenov I.V. idr. Kachestvo zhizni bol'nykh bronkhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo populyatsionnog oissledovaniya. *Pul'monologiya*. 2003; 5: 88–96. [in Russian]
18. Meyer T et al. Deposition sverteilung von Steroiden bei Patienten mit Asthma bronchiale nach Inhalation von Formoterol. *Pneumologie* 2004; 58: 16.
19. Белевский А.С., Цветкова О.А. Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой. Результаты всероссийской программы ФРИСТАЙЛ 2. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;(3): 29–34. / Belevskii A.S., Tsvetkova O.A. Foradil Kombi: effektivnost', bezopasnost' i komplains u patsientov s bronkhial'noi astmoi. Rezul'taty vserossiiskoi programmy FRISTAIL 2. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (3): 29–34. [in Russian]
20. Чучалин А.Г. и др. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 4: 26. / Chuchalin A.G. idr. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2009; 4: 26. [in Russian]
21. Чучалин А.Г., Визель А.А. и др. Результаты российского наблюдательного исследования ФРИСТАЙЛ (Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой). *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 2: 21–6. / Chuchalin A.G., Vize' A.A. i dr. Rezul'taty rossiiskogo nabludatel'nogo issledovaniia FRISTAIL (Foradil Kombi: effektivnost', bezopasnost' i komplains u patsientov s bronkhial'noi astmoi). *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 2: 21–6. [in Russian]
22. Meyer T et al. Depositionsverteilung von Steroiden bei Patienten mit Asthma bronchiale nach Inhalation von Formoterol. *Pneumologie* 2004; 58: 16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Себекина Оксана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. Аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sebekina74@bk.ru