А.В.Будневский, В.Т.Бурлачук, И.А.Олышева, Е.В.Токмачев

Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей

ИПМО ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко МЗ и СР", кафедра общей врачебной практики (семейной медицины): 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

A.V.Budnevsky, V.T.Burlachuk, I.A.Olysheva, E.V.Tokmachev

Opportunity to control asthma: a role of small airways

Key words: bronchial asthma, treatment, small airways, beclomethasone dipropionate / formoterol

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, мелкие бронхи, беклометазона дипропионат / формотерол.

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное заболевание, от которого страдают около 300 млн человек в мире [1, 2]. Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА и клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой БА является воспаление дыхательных путей. Хотя симптомы БА возникают эпизодически, воспаление дыхательных путей имеет хронический характер; не установлено четкой взаимосвязи между степенью тяжести БА и интенсивностью воспаления [3–5].

У большинства больных воспалительный процесс охватывает как верхние отделы и полость носа, так и малые дыхательные пути (МДП). В настоящее время накоплены данные, указывающие на то, что патофизиология тяжелых форм БА связана с МДП, в т. ч. с их ремоделированием.

К МДП относят бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм. В их стенке отсутствует хрящ, но имеется значительное количество гладких мышц. МДП включают в себя воздухопроводящие структуры — мембранозные и терминальные бронхиолы, а также респираторные бронхиолы, имеющие в своей стенке альвеолы. Термин "дистальный отдел легких" объединяет дыхательные пути, начиная с терминальных бронхиол.

При длительном неконтролируемом течении болезни происходит утолщение базальной мембраны, накопление коллагена, пролиферация гладкомышечных клеток, гиперплазия бокаловидных клеток, увеличение сопротивления и снижение податливости мелких бронхов, снижение эластической отдачи легких. При тяжелом течении болезни происходит поражение мельчайших бронхов, структурные изменения в паренхиме, приводящие к гиперинфляции легких [6, 7].

Участие МДП в патофизиологии БА было детально изучено при анализе аутопсийного материала. Гипертрофия гладкомышечной ткани, гиперплазия бокаловидных клеток, слизистые пробки и воспаление присутствуют в крупных и мелких бронхах у больных, умерших от БА [8].

Экспериментальные исследования на изолированных гладких мышцах дистальных дыхательных путей животных и человека, а также исследования

с применением эндобронхиальной катетеризации у людей позволили уточнить вклад мелких бронхов в бронхиальную проводимость.

Воспаление с участием эозинофилов и $CD3^+$ Т-лимфоцитов у больных БА обнаруживается не только в бронхах крупного калибра (> 2 мм), но и в мелких (< 2 мм), а также в паренхиме легких. Число активированных эозинофилов в периферических дыхательных путях у них выше, чем в центральных. При этом в периферических дыхательных путях больных БА присутствуют те же признаки ремоделирования, что и в крупных [9, 10].

У большинства пациентов БА успешно поддается лечению при простых режимах ингаляционной терапии кортикостероидами или комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) вплоть до исчезновения симптомов и нормализации вентиляционной функции легких. Однако, несмотря на это, от 4 до 18 % больных БА страдают от симптомов и обострений заболевания даже на фоне терапии высокими дозами противовоспалительных препаратов. Такие пациенты составляют группу высокого риска осложнений заболевания, нежелательных проявлений терапии, а также риска смерти от астмы [11]. Появление новых лекарственных препаратов, воздействующих на дистальные отделы легких, в т. ч. новых экстрамелкодисперсных лекарственных форм иГКС и β_2 -агонистов, вновь сделало актуальным изучение дистальных отделов легких и их вклада в патогенез БА.

Целью данного обзора был анализ имеющихся в современной литературе данных о роли дистальных отделов легких у больных БА, методах диагностики и подходах к коррекции воспаления на уровне мелких бронхов.

Диагностические возможности оценки состояния мелких бронхов у больных БА

Дистальные отделы легких труднодоступны и потому сложны для исследования. В связи с этим отсутствуют универсальные методы для оценки периферических дыхательных путей и дистальных отделов легких в целом при БА [12].

Спирометрия. Наиболее распространенным легочным функциональным тестом для диагностики и мониторингирования обструктивных заболеваний легких является спирометрия. Объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1) — основной показатель, золотой стандарт, отражающий наличие и степень выраженности бронхообструкции, достаточно объективен при правильной технике спирометрии. Однако он зависит от возможностей дыхательного усилия пациента, от правильности понимания им методики исследования и от желания правильно выполнить исследование. Поэтому в некоторых случаях возникают сомнения в достоверности результатов спирометрии [13–17].

Помимо этого, ОФВ_1 недостаточно отражает состояние дистальных дыхательных путей. Другой легочный функциональный показатель — $\text{МОС}_{25-75\%}$ (максимальная объемная скорость между 25 % и 75 % форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ), который зависит от обструкции крупных дыхательных путей и изменения легочных объемов, высоковариабелен. В настоящее время значимых корреляций $\text{МОС}_{25-75\%}$ с маркерами воспаления в МДП не обнаружено [18].

Бодиплетизмография. Бронхиальная проводимость отражает только один компонент респираторной функции. Бронхиальная обструкция может приводить к изменению структуры статических объемов в сторону гипервоздушности легких, основным проявлением которой является увеличение общей емкости легких (ОЕЛ). Оценить ОЕЛ и другие легочные объемы можно при бодиплетизмографическом исследовании. Измерение легочных объемов, используемое для выявления "воздушных ловушек", дает более достоверную информацию о функции МДП [19].

Известно, что у больных БА как во время приступов, так и при длительном течении заболевания снижается жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Снижение ЖЕЛ объясняется, прежде всего, увеличением остаточного объема легких (ООЛ), которое обусловлено эффектом воздушной ловушки. Эффект воздушной ловушки и увеличения сопротивления дыхательных путей приводят к повышению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и остаточной емкости легких (ОЕЛ), что приводит к перерастяжению легких. При возрастании ОЕЛ, особенно при тяжелом течении заболевания, эластические свойства легких и мобильность диафрагмы снижаются, увеличивается работа дыхания. По мере увеличения обструкции бронхов снижение ЖЕЛ и повышение ООЛ, ФОЕ, ОЕЛ становятся более выраженными [15, 20, 21]. В настоящее время установлено, что наиболее тесно взаимосвязаны динамика ООЛ и периферического сопротивления, что позволяет использовать ООЛ в качестве показателя, характеризующего поражение мелких бронхов у больных БА.

Импульсная осциллометрия. Импульсная осциллометрия представляет собой перспективный метод для изучения функционального состояния дистальных отделов дыхательных путей у больных БА при особо тяжелых формах этого заболевания, когда пра-

вильное выполнение дыхательного маневра при спирометрии весьма затруднительно [22–24]. В дыхательных путях пациента при спокойном дыхании аппарат для проведения измерений генерирует низкочастотные импульсы разной частоты в диапазоне от 5 до 35 Гц, которые накладываются на спокойное дыхание пациента, проводится измерение потока и давления выдыхаемого воздуха. Зависимость импеданса от частоты позволяет получить информацию о резистентности на разных уровнях дыхательной системы, что позволяет проследить изменение сопротивления и работы дыхания от периферических бронхов к центральным. Минимальные усилия, затраченные больным, позволяют применять его при тяжелом течении БА, а также у детей и лиц, находящихся в палате интенсивной терапии. Существует прямо пропорциональная зависимость частоты от уровня дыхательной системы: импеданс при 5 Гц описывает резистентность дистальных, а при 20 Гц — проксимальных бронхов [25].

Однако, как и любое исследование, метод импульсной осциллометрии имеет некоторые недостатки: параметры импульсной осциллометрии имеют невысокую воспроизводимость и достаточно широкий диапазон нормальных значений, поэтому импульсная осциллометрия должна применяться в комплексе с другими функциональными методами [24].

Метод вымывания азота. Метод вымывания азота позволяет разграничить вентиляционную неомогенность за счет периферических либо более проксимальных дыхательных путей [21, 26]. Во время теста пациент делает максимальный вдох чистого кислорода после опорожнения легких до уровня остаточного объема. Другими словами, пациент делает вдох кислорода, равный по объему ЖЕЛ. Затем испытуемый делает медленный выдох, объем которого измеряется спирометрически, до уровня остаточного объема, при этом концентрация азота в выдыхаемом воздухе непрерывно регистрируется на протяжении выдоха азотографом.

На рис. 1 представлены 4 фазы "кривой вымывания азота", полученной этим методом [13]. В самом начале выдоха воздух выводится из проксимальных дыхательных путей. В связи с тем, что этот отдел легких фактически содержит чистый кислород, заполнивший его после предшествующего вдоха, то содержание там азота равно нулю (фаза I). Далее по мере опорожнения альвеол вымывается азотосодержащий газ анатомического мертвого пространства, что приводит к резкому увеличению концентрации азота (фаза II). Фаза III (альвеолярное плато) соответствует выдоху альвеолярного газа. У здоровых лиц с минимальной неоднородностью вентиляции эта фаза кривой плоская. У пациентов с патологией мелких бронхов фаза III имеет наклон, угол которого — dN_2 (% концентрации N_2 / л выдыхаемого объема) пропорционален неоднородности вентиляции. Плохо вентилируемые зоны легких получают мало вдыхаемого чистого кислорода, поэтому они имеют более высокую альвеолярную концентрацию азота по сравнению с хорошо вентилируемыми отделами, т. е.

Рис. 1. Кривая вымывания азота при одиночном вдохе O_2 .
Примечание: TLC — общая емкость легких; CV — объем закрытия; RV — остаточный объем [12]

наблюдается меньшее разведение азота вдыхаемым кислородом. Плохо вентилируемые области освобождаются в последнюю очередь, что и обуславливает повышение концентрации азота в течение фазы III [13, 21].

Помимо подъема концентрации азота во время III фазы на рис. 1 виден еще один заметный подъем содержания этого газа, который соответствует фазе IV. С патофизиологической точки зрения в основе фазы IV лежит закрытие МДП, расположенных у основания легких, при низких легочных объемах.

Объем легких, представляющий часть жизненной емкости и остающийся не выдохнутым к началу фазы IV кривой вымывания азота, известен как объем закрытия (ОЗ). Сумма ОЗ и остаточного объема называется емкостью закрытия (ЕЗ). У пациентов даже с малыми степенями обструкции дыхательных путей можно обнаружить значительное повышение объема закрытия. В тесте с одиночным вдохом повышение ОЗ либо ЕЗ и подъем фазы III кривой вымывания азота (dN_2) отражает наличие "воздушных ловушек", обусловленных закрытием дистальных дыхательных путей [27].

J.C. in't Veen et al. (2000) выдвинули гипотезу, согласно которой больные БА, у которых закрытие дыхательных путей происходит сравнительно рано при выдохе, могут быть склонны к развитию тяжелых приступов удушья, требующих госпитализации и трудно поддающихся терапии. Чтобы проверить эту гипотезу, сравнили ОЗ и ЕЗ в группе больных с периодическими обострениями БА (> 2 тяжелых обострений в предыдущем году) с пациентами, имеющими стабильное течение заболевания. Обе группы использовали сопоставимые дозы иГКС и были репрезентативны по полу, возрасту, атопии, постбронходилатационным значениям $ОФВ_1$. Пациенты обеих групп наблюдались в течение клинически стабильного периода болезни. Тест на вымывание азота проводили после вдыхания 400 мкг сальбутамола. Не было обнаружено различий между сравниваемыми группами по показателям ОЕЛ, dN_2 . В то же время у больных с трудно контролируемой БА, по сравнению со стабильной астмой, были достоверно выше ОЗ и ЕЗ. Эти результаты позволили исследователям предположить, что в основе трудно контролируемой

БА, проявляющейся жизни угрожающими приступами удушья, лежит закрытие МДП, что может быть фактором риска для тяжелых обострений при относительно стабильном течении заболевания [27].

Таким образом, метод вымывания азота может быть достаточно информативным как для оценки состояния мелких бронхов дыхательных путей, так и для мониторинга эффективности лекарственных препаратов, воздействующих на эти области [12]. **Биомаркеры.** В последние годы активно внедряются методы оценки биомаркеров воспаления в МДП у больных БА, к которым относятся определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе и метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, исследование клеточного состава и медиаторов в индуцированной мокроте.

Получить бронхоскопически биоматериал у больных БА из дистальных отделов дыхательных путей практически невозможно. Поэтому для получения биоптатов непосредственно из этих отделов необходимо проведение хирургической или трансбронхиальной биопсии, которые не являются рутинными методами диагностики и не применимы в повседневной клинической практике [12].

В качестве неинвазивного метода можно использовать индуцированную мокроту после ингаляции гипертонического раствора. Однако получить материал из дистальных дыхательных путей возможно после повторных индукций с 20–30-минутным интервалом [28]. В настоящее время не проводилось прямых сравнений воспалительного профиля в индуцированной мокроте и в трансбронхиальных биоптатах [29].

В последние годы активно изучается альвеолярная фракция оксида азота, получаемая при измерении NO при множественных экспираторных потоках (MEFeNO), в качестве потенциального маркера воспаления в дистальных отделах легких. *J.Cohen et al.* (2008) показали, что у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения MEFeNO достоверно улучшается в бронхопровокационном тесте с метахолином и аденозин-5-монофосфатом при терапии новым топическим ГКС — циклесонидом, проникающим в МДП [30].

В исследовании *I.H. van Veen et al.* (2006) альвеолярная фракция оксида азота оценивалась у 17 больных со среднетяжелой и 14 — с тяжелой БА. У пациентов также определяли ОЕЛ, соотношение ООЛ / ОЕЛ, функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ), наклон кривой вымывания азота (dN_2), соотношение ОЗ / ОЕЛ, ФЖЕЛ в бронхопровокационном тесте с метахолином, обусловившем 20%-ное падение $ОФВ_1$. У больных тяжелой БА сильные корреляции были обнаружены между MEFeNO и ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, dN_2 , ОЗ / ОЕЛ. При этом больные тяжелой персистирующей кортикоидозависимой БА имели достоверно более высокие уровни NO (2,7 ppb), по сравнению с больными с тяжелой БА, не принимающими систематически пероральные ГКС [31].

Таким образом, в настоящее время представляется перспективной оценка альвеолярной фракции

оксида азота как метода, позволяющего объективизировать состояние дистальных отделов легких и оценивать эффективность терапии воспалительного процесса в мелких бронхах в процессе терапии иГКС.

Компьютерная томография. Использование компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволяет определить ряд количественных показателей. К ним относится, в первую очередь, толщина стенки мелких бронхов, отражающая процессы ремоделирования у больных БА и являющаяся косвенным показателем проходимости МДП. Основные параметры, оцениваемые при проведении КТВР у больных БА, представлены на рис. 2.

КТВР позволяет количественно оценить "воздушные ловушки" и гетерогенность легочной вентиляции, связанные с закрытием дистальных дыхательных путей. С помощью КТВР показано, что у больных БА с нормальными значениями показателей функции внешнего дыхания (ФВД) имеет место неоднородность вентиляции и наличие локальных "воздушных ловушек", что может указывать на недостаточный контроль над воспалением в мелких бронхах при нормальном ОФВ₁ [32–34].

Результаты исследования *N.Awadh et al.* (1998) показали, что существует корреляция между выраженностью утолщения стенки дистальных отделов дыхательных путей, выявленной с использованием КТВР, и тяжестью БА. Авторы обследовали с помощью КТВР (1 мм коллимации на 5 уровнях) 14 пациентов с тяжелой БА, имевших в анамнезе приступы удушья, потребовавшие госпитализации в реанимационное отделение, 12 больных со среднетяжелой БА, 13 — с легкой астмой и 14 здоровых пациентов, составивших группу контроля. У больных БА со среднетяжелой и тяжелой БА отношение толщины бронхиальной стенки (WT) к внутреннему диаметру и площадь стенки дыхательных путей (WA) были достоверно выше, чем у пациентов с легким течением заболевания и здоровых добровольцев [35].

Некоторые исследователи считают, что параметры КТВР меняются на фоне ингаляционной терапии экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом (БДП) и системными препаратами. *J.G.Goldin et al.* (1999) в двойном слепом рандомизированном в 2 па-

раллельно набираемых группах исследовании сравнивали относительную эффективность гидрофторалканового-134а беклометазона дипропионата (НФА-БДП) (ММДИ = 0,8–1,2 мкм) по сравнению с хлорофлуорокарбонным БДП (ХФУ-БДП) (ММДИ = 3,5–4,0 мкм) у 31 пациента с легкой и среднетяжелой БА. КТВР была использована для оценки относительной эффективности НФА-БДП и ХФУ-БДП по влиянию на образование "воздушных ловушек" как косвенного показателя, характеризующего состояние МДП и местной гиперреактивности бронхов.

После 4 нед. терапии НФА-БДП группа показала значимое снижение образования "воздушных ловушек". После бронхопровокационного теста с метахолином в группе пациентов, получавших терапию НФА-БДП, выявлено достоверно меньшее число "ловушек", чем в группе ХФУ-БДП. В то же время достоверных различий по выраженности клинической симптоматики и спирометрических показателей, в т. ч. при проведении бронхопровокационного теста с метахолином, за исключением достоверного сокращения приступов в НФА-БДП, группе не обнаружено [36].

Таким образом, по мнению авторов, оценивать терапевтические эффекты иГКС возможно благодаря визуализации с применением КТВР "воздушных ловушек", однако это дорогостоящая и технически сложная методика, сопряженная с радиационным воздействием на пациента.

Магнитно-резонансная терапия. В последние годы возрос интерес к магнитно-резонансной томографии (МРТ) с ингаляцией гиперполяризованных гелия (ННе3) или ксенона, что повышает разрешающую способность метода и позволяет количественно оценивать вентиляционную и перфузионную гетерогенность, связанную преимущественно с закрытием дыхательных путей, без лучевой нагрузки на пациента [37, 38].

Применение при выполнении МРТ ННе3 позволяет получить информацию об изменениях в дистальных отделах дыхательных путей. Тест обладает высокой чувствительностью при проведении бронхопровокационной и бронхолитической проб, что выражается соответственно в достоверном увеличении или снижении количества зон гиповентиляции легких. Однако данный метод пока доступен в единичных исследовательских центрах, технически сложен, имеет крайне ограниченные возможности для клинического применения [38, 39].

Таким образом, суммируя данные о диагностических возможностях современной пульмонологии в области диагностики воспаления в МДП, необходимо указать, что одним из перспективных направлений исследований является установление корреляции между выраженностью воспаления в периферических дыхательных путях на основании материала, полученного непосредственно из дистальных отделов легких (например, при трансбронхиальной биопсии), функциональными показателями (спирометрия, бодиплетизмография) и данными КТВР. Наличие тесных корреляций между воспалением в дистальных

Рис. 2. Основные показатели поперечного среза бронха, оцениваемые с помощью метода КТВР: D — внешний диаметр дыхательных путей (мм); L — внутренний диаметр дыхательных путей (мм); WT — толщина стенки бронха (мм); A₀ — наружная площадь дыхательных путей (мм²); A_L — площадь просвета дыхательных путей; WA — площадь стенки дыхательных путей (мм²) [35]

дыхательных путях и неинвазивными маркерами позволит создать прогностические модели, с использованием которых будет возможно изучать эффективность методов лечения, воздействующих на этом уровне.

Клиническая эффективность терапии БА и МДП

Одним из вариантов решения проблемы целенаправленного воздействия на патологические процессы в мелких бронхах у больных БА является использование ингаляторов, способных создавать аэрозоль с гораздо меньшим средним аэродинамическим диаметром частиц, чем все другие виды ингаляторов. Такой возможностью обладают гидрофторалкановые аэрозольные (ГФА) ингаляторы на основе технологии "Модулит", используя которые можно доставлять иГКС и ДДБА в периферические дыхательные пути.

Необходимость создания экстрамелкодисперсной формы иГКС основана на последних данных о том, что при БА воспаление и ремоделирование, как было показано выше, происходит во всех отделах дыхательных путей, включая периферические бронхиолы [40–42]. Экстрамелкодисперсные формы лекарственных препаратов поступают как в проксимальные, так и в дистальные отделы дыхательных путей, ими можно лечить воспалительный процесс также и в мелких бронхах [43].

Известно, что основной эффект иГКС у взрослых достигается при применении сравнительно низких доз, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки [43]. Увеличение доз до высоких обеспечивает лишь небольшое возрастание эффективности, но повышает риск побочных эффектов [43, 44]. Современные данные позволяют утверждать, что у взрослых применение иГКС в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг в сутки будесонида, не сопровождается системными эффектами.

Соотношение эффективности и дозы экстрамелкодисперсного БДП еще более увеличивается, если рассматривать функциональные показатели, отражающие состояние дистальных дыхательных путей. Следовательно, создание лекарств, воздействующих непосредственно на периферические отделы дыхательных путей важно для больных БА, т. к. это позволяет достичь клинического эффекта меньшим количеством лекарственного вещества и снижает риск нежелательных явлений [12].

Увеличение доставки лекарства в дистальные дыхательные пути не сопровождается усилением системных эффектов ГКС по сравнению с терапией неэкстрамелкодисперсными ингаляторами. Напротив, терапия БА экстрамелкодисперсной комбинацией иГКС и ДДБА приводит к меньшему подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что подтверждается более высоким уровнем кортизола в крови у этих больных. Таким образом, терапия экстрамелкодисперсными лекарственными формами безопасна и меньше воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, чем лечение традиционными ингаляторами [46].

С помощью метода индуцированной мокроты и КТВР легких было показано, что экстрамелкодисперсный аэрозоль снижает воспаление в дистальных отделах легких и уменьшает "воздушные ловушки" в большей степени, чем неэкстрамелкодисперсные иГКС [36].

При сравнении неэкстрамелкодисперсных порошковых ингаляторов будесонида и флутиказона с экстрамелкодисперсным ГФА-содержащим БДП у больных БА показано, что функциональные и воспалительные изменения в дистальных отделах легких недостаточно контролировались неэкстрамелкодисперсными ингаляторами, несмотря то, что сравнивались разные лекарственные формы и вещества [47].

Можно предположить, что увеличение доставки в мелкие бронхи ДДБА, например формотерола, за счет использования в качестве пропеллента ГФА и технологии "Модулит" ("Къези Фармацевтичи", Парма, Италия) [48], позволит более эффективно контролировать просвет дистальных отделов дыхательных путей, уменьшить воздействие механического стресса и интенсивность ремоделирования у больных БА. Эта технология применялась для создания первой фиксированной комбинации, содержащей экстрамелкодисперсный БДП и формотерол в растворе ГФА, в виде ДАИ.

Исследованию эффективности данной комбинации иГКС и ДДБА посвящен ряд исследований, которые позволяют рекомендовать экстрамелкодисперсный БДП и формотерол (Фостер) для широкого использования в реальной клинической практике. Фостер содержит 100 мкг БДП и 6 мкг формотерола в 1 ингаляционной дозе в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля, характеризующегося равномерным распределением в легких и высокой степенью депонирования.

G. Huchon et al. (2009) в ходе крупного многоцентрового исследования показали, что экстрамелкодисперсный БДП в дозе 100 мкг эквивалентен дозе 250 мкг БДП, доставляемой через ДАИ, на основе хлорфторуглерода (ХФУ). Фиксированная комбинация экстрамелкодисперсного БДП 100 мкг и формотерола 6 мкг на основе ГФА клинически не менее эффективна, чем ХФУ-содержащий БДП в дозе 250 мкг в сочетании с 6 мкг формотерола, которые пациенты получали при использовании отдельных ДАИ, и достоверно более эффективна, чем ХФУ-содержащий БДП в дозе 250 мкг в виде монотерапии. В группе больных, получавших экстрамелкодисперсный БДП / формотерол, ни у кого из пациентов базальный уровень кортизола не снизился ниже нормы. Терапия фиксированной комбинацией БДП / формотерол ассоциировалась со значительно более высоким удельным весом дней и ночей контролируемой БА и лучшим контролем БА по балльной оценке, чем назначение БДП и формотерола в отдельных ингаляторах или монотерапия БДП. За время лечения отсутствовала существенная динамика параметров ЭКГ, клинического и биохимического анализа крови, а также артериального давления и частоты сердечных сокращений [49].

Исследование ICAT SY, проведенное *A.Papi et al.* (2007), было посвящено сравнению эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП / формотерол с комбинацией будесонид / формотерол, назначаемой через дозированный порошковый ингалятор Турбухалер, у больных со среднетяжелой и тяжелой БА. Результаты исследования ФВД показали, что ДАИ БДП / формотерол в суточной дозе 400 / 24 мкг был так же эффективен, как и будесонид / формотерол в суточной дозе 800 / 24 мкг. Сопоставимое улучшение в обеих группах также наблюдалось при оценке клинических симптомов, количестве обострений и частоте использования КДБА по потребности, которая значимо снизилась по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. В течение 12-недельного исследования экстрамелкодисперсный БДП / формотерол продемонстрировал такую же хорошую переносимость, как и будесонид / формотерол, поскольку не было выявлено никаких различий между 2 методами терапии по частоте побочных эффектов [50].

A.Papi et al. (2007) в другом исследовании (ICAT SE) также сравнивали эффекты экстрамелкодисперсной комбинации БДП / формотерол (Фостер) с порошковым ингалятором, содержащим комбинацию флютиказона дипропионат / сальметерол (Серетид), назначаемым пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА в течение 12 нед. Полученные результаты продемонстрировали улучшение основных показателей ФВД, уменьшение дневных и ночных симптомов БА в обеих группах. Важно отметить, что в течение первых 60 мин бронходилатация наступала быстрее и показатели ФВД были выше после приема БДП / формотерола, чем после приема флютиказона дипропионата / сальметерола, и это различие сохранялось в течение всего периода исследования [51].

Доза экстрамелкодисперсного БДП в составе Фостера, необходимая для улучшения легочной функции, в 2,5 раза ниже, чем доза ГФА-содержащей неэкстрамелкодисперсной лекарственной формы, вызывающей аналогичное повышение ОФВ₁. Новая лекарственная форма на основе ГФА характеризуется большей эффективностью каждого микрограмма по сравнению с традиционным БДП. Использование низких доз иГКС означает меньшее системное воздействие и более низкий суммарный риск побочных эффектов, типичных для стероидов.

В России оценка эффективности и безопасности (переносимости) препарата Фостер проводилась в проспективном несравнительном мультицентровом открытом наблюдательном исследовании. Исследовательскую группу составили 120 практикующих врачей из 92 лечебных учреждений 21 города. Было проанализировано 557 карт пациентов, страдающих персистирующей БА среднетяжелого течения, исходно нуждавшихся в коррекции базисной терапии (отсутствие контроля БА по критериям GINA 2006), которые в течение 12 нед. получали терапию БДП / формотеролом. Из 557 пациентов, закончивших исследование, эффективность терапии была отмечена у 555 (99,6 %) человек, что проявилось улучшением ФВД, уменьшением выраженно-

сти симптомов, снижением потребности в симптоматической терапии по сравнению с исходным уровнем и улучшением контроля БА в целом [52].

Таким образом, проведенные исследования показали, что новый экстрамелкодисперсный ДАИ Фостер, содержащий комбинацию БДП / формотерол, является полноценной альтернативой широко применяемым фиксированным комбинированным препаратам при лечении БА среднетяжелого и тяжелого течения.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют алгоритмы диагностики состояния МДП в рутинной клинической практике. МДП играют важную роль в патогенезе БА, внося существенный вклад в нарушение функции дыхания, особенно при тяжелой БА. Имеются доказательства эффективности новых экстрамелкодисперсных ГФА-ингаляторов, содержащих иГКС, применяемый в пульмонологии более 30 лет — БДП, и ДДБА формотерол, позволяющие рекомендовать использование данной фиксированной комбинации в повседневной клинической практике.

Литература

1. *Beasley R.* The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org>; 2004.
2. *Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59 (5): 469–478.
3. *Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al.* Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1720–1745.
4. *Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L.* Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Ann. Rev. Immunol.* 2004; 22: 789–815.
5. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated December 2009.
6. *Vignola A.M., Mirabella F., Costanzo G. et al.* Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123: 417–422.
7. *Royce S.G., Tang M.L.* The effects of current therapies on airway remodeling in asthma and new possibilities for treatment and prevention. *Curr. Mol. Pharmacol.*; 2009; 2 (2): 169–181.
8. *Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. et al.* Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 1991; 143: 138–143.
9. *Corren J.* Small airways disease in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 533–539.
10. *Tulic M.K., Christodoulou P., Hamid Q.* Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; (2): 333–339.
11. *Яшина Л.А.* Особенности бронхиальной астмы с тяжелым течением. *Здоровье Украины* 2010; 1: 6–8.
12. *Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M. et al.* The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65 (2): 141–151.
13. *Грунни М.А.* Патопфизиология легких. М.: Восточная книжная компания; 1997.
14. *Турина О.И., Лантева И.М., Калечиц О.М. и др.* Организация работы по исследованию функционального состояния легких методами спирографии и пневмотахографии и применение этих методов в клинической практике: Методические указания. Минск; 2002.
15. *Booker R.* Interpretation and evaluation of pulmonary function tests. *Nurs. Stand.* 2009; 23: 46–56.

ФОСТЕР

Беклометазон + Формотерол

Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы

- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях¹⁻²
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон³

* ФВД – функция внешнего дыхания

1 Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166

2 Mariotti et al. Poster presented at AIPO 2007

3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Allergy 2007; 62 (10):1182–1188

Chiesi
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» Москва, ул. Бутырский вал, 68/70, строение 1, офис 26 А

тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11,

www.chiesi.ru

16. Schneider A., Gindner L., Tilemann L. et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm. Med.* 2009; 10: 9–31.
17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. Series "ATS / ERS task force: standardisation of lung function testing". *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
18. Kraft M., Cairns C.B., Ellison M.C. et al. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral Montelukast. *Chest* 2006; 130: 1726–1732.
19. Полянская М.А. Бодиплетизмография и исследование DLCO – методика проведения и интерпретация результатов. *Здоровье Украины* 2008; 9 (1): 52–53.
20. Ярцев С.С. Структурный анализ диагностической эффективности показателей бодиплетизмографии у больных бронхиальной астмой. *Медицинская техника* 2005; 3: 21–23.
21. Levitzky M.G. *Pulmonary physiology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.
22. Яшина Л.А., Полянская М.А., Загребельный М.Р. Импульсная осциллометрия – новые возможности в диагностике и мониторинге obstructивных заболеваний легких. *Здоровье Украины* 2009; 23 (1): 26–27.
23. Kaminsky D.A., Irvin C.G., Lundblad L. et al. Oscillation mechanics of the human lung periphery in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1849–1858.
24. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H. et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of the severity of obstructive pulmonary disease. *Pneumologie* 2009; 63 (5): 266–275.
25. Goldman M.D. Clinical application of forced oscillation. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 341–350.
26. Bourdin A., Paganin F., Prefaut C. et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85–89.
27. in't Veen J.C., Beekman A.J., Bel E.H., Sterk P.J. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1902–1906.
28. Magnussen H., Holz O. Monitoring airway inflammation in asthma by induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 5–7.
29. Tzoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 863–871.
30. Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H. et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (6): 1213–1220.
31. van Veen I.H., Sterk P.J., Schot R. et al. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 951–956.
32. Kosciuch J., Krenke R., Gorska K. et al. Relationship between airway wall thickness assessed by high-resolution computed tomography and lung function in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60 (Suppl. 5): 71–76.
33. Mikos M., Grzanka P., Sladek K. et al. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. *Respiration* 2009; 77: 381–388.
34. de Jong P.A., Muller N.L., Pare P.D., Coxson H.O. Computed tomographic imaging of the airways: relationship to structure and function. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 140–152.
35. Awadh N., Muller N.L., Park C.S. et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53: 248–253.
36. Goldin J.G., Tashkin D.P., Kleerup E.C. et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 258–267.
37. Kauczor H.U., Chen X.J., van Beek E.J., Schreiber W.G. Pulmonary ventilation imaged by magnetic resonance: at the doorstep of clinical application. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1008–1023.
38. Samee S., Altes T., Powers P. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1205–1211.
39. Fain S.B., Korosec F.R., Holmes J.H. et al. Functional lung imaging using hyperpolarized gas MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007; 25: 910–923.
40. Bai T.R., Knight D.A. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin. Sci. (Lond.)* 2005; 108: 463–477.
41. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 208–229.
42. Sutherland E.R., Martin R.J. Distal lung inflammation in asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 119–124.
43. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1346–1353.
44. Powell H., Gibson P.G. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med. J. Aust.* 2003; 178 (5): 223–225.
45. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (3): 410–418.
46. Van Schayck C.P., Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (pt 1): an update of clinical experience in adults. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58: 678–688.
47. Hauber H.P., Taha R., Bergeron C. et al. Effects of hydrofluoroalkane and dry powder-formulated corticosteroids on sputum inflammatory markers in asthmatic patients. *Can. Respir. J.* 2006; 13: 73–78.
48. Bousquet J. Introduction. Modulite: simplifying the changeover. *Respir. Med.* 2002; 96 (Suppl. D): S1–S2.
49. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 41–49.
50. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al. Beclomethasone / formoterol versus budesonide / formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 682–689.
51. Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al. Beclomethasone / formoterol vs fluticasone / salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62: 1182–1188.
52. Ильина Н.И., Павлова К.С. Эффективность и безопасность препарата Фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Росс. аллерголог. журнал* 2010; 5: 82–90.

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко", глав. внештат. пульмонолог УЗ г. Воронежа; тел.: +7 (4732) 52-03-80; e-mail: budnev@list.ru

Бурлачук Виктор Тимофеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко", глав. внештат. пульмонолог ДЗ Воронежской области
Олышева Ирина Александровна – аспирант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко"
Токмачев Евгений Викторович – ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИПМО ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко"

Поступила 25.03.11
© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.248-092