

А.И.Синопальников, Ю.Г.Белоцерковская

## Как улучшить контроль над бронхиальной астмой без увеличения объема базисной терапии?

Российская медицинская академия последипломного образования: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

A.I.Sinopalnikov, Yu.G.Belotserkovskaya

## How can we improve asthma control without escalating therapy?

**Key words:** asthma control, misuse of inhalers, dosing aerosol inhalers, extra-fine aerosol formulation, beclomethasone dipropionate / formoterol.  
**Ключевые слова:** контроль над бронхиальной астмой, ошибки при использовании ингаляционных средств, дозированные аэрозольные ингаляторы, экстрамелкодисперсные формы аэрозоля, беклометазона дипропионат / формотерол.

С появлением в 1956 г. первых дозированных аэрозольных ингаляторов лечение бронхиальной астмы (БА) и других бронхообструктивных заболеваний поднялось на принципиально новый уровень. В настоящее время ингаляционная терапия с использованием различных устройств, доставляющих препараты непосредственно в дыхательные пути, является предпочтительной как для устранения ограничений воздушного потока, вызванных бронхоконстрикцией, так и для подавления специфического иммунного воспаления в бронхиальном дереве [1, 2]. Ингаляционный путь введения не только повышает эффективность проводимого лечения, но и снижает вероятность системных нежелательных реакций, сопряженных с пероральной терапией.

Однако широкое применение различных ингаляционных устройств порождает не только успехи, но и новые проблемы: состав смеси, содержащее действующее вещество, устройство доставки, навыки пациента могут модифицировать эффективность согласующейся с рекомендациями противоастматической терапии, целью которой является достижение полного контроля над БА. В исследовании, проведенном *V.Giraud et al.* [3], недостаточный уровень контроля ( $\geq 1,5$  баллов по АСТ) достоверно ассоциировался с нарушениями техники ингаляции препаратов. Обучение пациентов увеличило долю корректного использования устройств с 24 до 79 %, что через 1 мес. благоприятно сказалось на приверженности к лечению и уровне контроля над БА без изменения объема терапии. Полученные данные наглядно свидетельствуют о том, что технические ошибки могут приводить к серьезным клиническим неудачам.

В настоящее время в клинической практике используются 4 типа ингаляционных систем: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), активируемые вдохом ДАИ, дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры. Попытки оптимизировать результаты ингаляционной терапии привели к созданию значительного количества ус-

ройств доставки с различными механизмами действия и разной степенью участия пациента, что требует от врача дополнительных знаний при выборе ингалятора, удовлетворяющего требованиям конкретной клинической ситуации.

### Особенности ингаляционной терапии

Обзор рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные ингаляторы, демонстрирует сопоставимо успешные результаты применения различных устройств [4, 5]. Казалось бы, этим все сказано. Однако в реальной клинической практике, когда встречи пациента с врачом происходят реже, тренинги по использованию ингаляторов не проводятся регулярно (или не проводятся вообще), редко объясняется важность соблюдения правил и режима приема препаратов, часто приходится сталкиваться с неэффективностью лечения. За этой неэффективностью могут скрываться вполне очевидные причины. Оказывается, до 76 % пациентов, пользующихся ДАИ, и до 94 % пациентов, пользующихся ДПИ, допускают по крайней мере одну техническую ошибку при каждом применении ингалятора, причем 25 % из них никогда не обучались правилам использования устройства [6, 7]. Отсутствие выдоха перед ингаляцией, плохая координация вдоха с активацией ингалятора (в случае ДАИ), недостаточная / избыточная сила вдоха – вот основной, но не исчерпывающий, перечень факторов, обуславливающий уменьшение дозы препарата (по сравнению с максимально доступной выпущенной), способного проникнуть в дыхательные пути и оказать противовоспалительное или бронхолитическое действие (табл. 1, 2).

Необходимо отметить, что ингаляционная доставка лекарственного средства – это сложный процесс, успех которого определяется многими факторами. Размер частиц аэрозоля является одним из важнейших параметров, обеспечивающих высокий

Таблица 1

Техника ингаляции и ошибки, допускаемые пациентами при использовании ДАИ [8, с изменениями]

Правила ингаляции	Технические ошибки, % (от числа всех пациентов)
Удалить защитный колпачок	0,15*
Встряхнуть ингалятор (в случае суспензии)	37
Произвести полный выдох перед активацией ингалятора	50
Держать ингалятор вертикально донышком вверх	9
Разместить загубник между губами, поверх языка, не перекрывая просвет	0,7*
Выполнить одну активацию ингалятора во время вдоха	19
Выполнить активацию ингалятора в начале вдоха	18 (во 2-й половине вдоха), 5* (после окончания вдоха)
Вдыхать глубоко и медленно (не прерывать вдох сразу после активации ингалятора)	10* (прерывание вдоха), 52 (форсированный вдох)
Вдыхать через рот (не через нос)	2*
Задержать дыхание на 10 с на высоте вдоха	53

Примечание: \* – критические ошибки.

Таблица 2

Техника ингаляции и ошибки, допускаемые пациентами при использовании ДПИ [8, с изменениями]

Правила ингаляции	Технические ошибки, % (от числа всех пациентов)		
	Хэндихалер / Аэролайзер	Мультидиск	Турбухалер
Удалить / повернуть крышку*	0	0,65	0
Вставить капсулу*	9	НП	НП
Проколоть капсулу*	3	НП	НП
Правильно загрузить дозу*	НП	7,3	14
Держать ингалятор вертикально	НП	НП	23
Произвести полный выдох (не в ингалятор)	19	22	14
Разместить загубник между губами*	5	5	4
Вдыхать глубоко (не прерывать вдох сразу после активации ингалятора)	26	29	22
Вдыхать быстро (форсированный вдох)*	24	28	22
Вдыхать через рот (не через нос)*	2	1	0
Задержать дыхание на высоте вдоха	25	32	28
Выдохнуть не через загубник ингалятора	19	21	11
Проверить, что капсула не содержит остатков порошка	30	НП	НП

Примечание: \* – критические ошибки; НП – не применимо.

уровень проникновения в дистальные бронхи и депонирования в легких. Чем меньше аэродинамический диаметр частиц, тем больше фракция активного препарата (респирабельная фракция, содержащая частицы < 5 мкм), которая не задержится в ротовой полости и верхних дыхательных путях, а депонируется в дистальных отделах, тем самым увеличивая терапевтический эффект и снижая риск местных нежелательных реакций (рис. 1).

Уровень депонирования препарата в легких зависит также от анатомических особенностей строения верхних дыхательных путей, величины дыхательного объема и скорости вдоха. Для облегчения доставки препарата в дистальные отделы при использовании ДАИ необходим медленный вдох. Это означает, что полный вдох (после максимального выдоха) должен совершаться взрослым человеком за 4–5 с (скорость потока при этом не будет превышать 30 л / мин) [10]. Напротив, для оптимальной ингаляции при использовании ДПИ необходим максимально мощный

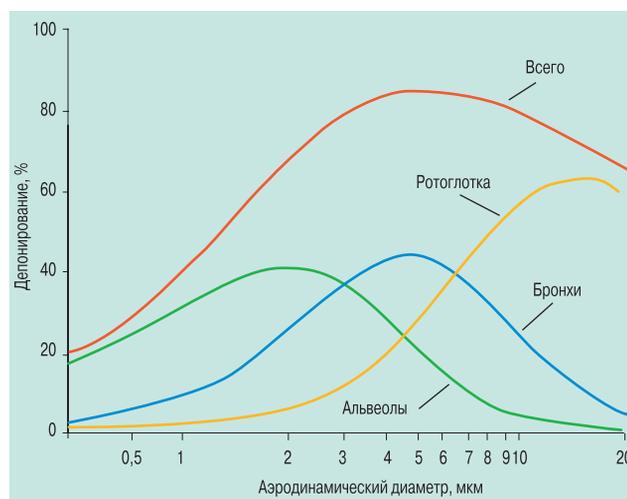


Рис. 1. Взаимосвязь между аэродинамическим диаметром частиц аэрозоля и легочным депонированием  
Примечание: частицы диаметром 4–5 мкм задерживаются преимущественно в крупных и средних бронхах, более мелкие частицы достигают дистальных бронхов и альвеол [9]

и быстрый вдох, чтобы преодолеть внутреннее (создаваемое устройством) сопротивление потоку и генерировать турбулентные потоки для дезагрегации частиц. Это позволяет увеличить респирательную фракцию (табл. 3).

Некоторые особенности ингаляции аэрозоля могут определяться составом и формой смеси, содержащей лекарственный препарат. В ДПИ действующее вещество (сухой порошок) содержится в виде больших агломератов (в чистом виде или в соединении с носителем). Все ДПИ (однодозовые капсульные, многодозовые резервуарные или блистерные) требуют приготовления дозы перед ингаляцией. Нарушение этого этапа может дискредитировать даже технически безупречный ингаляционный маневр [8]. ДПИ не требуют от пациента координации вдоха с активацией дозы, однако зависимость величины респирательной фракции от инспираторного потока может увеличить орофарингеальную депозицию.

ДАИ в настоящее время остаются наиболее используемым типом ингаляторов. Запрет, связанный с охраной окружающей среды, на использование фреонов в качестве пропеллента значительно уменьшил применение хлорфторуглеродных (ХФУ) ДАИ в пользу ДАИ с гидрофторалканами (ГФА) [12]. Однако ХФУ ДАИ все еще остаются доступными для использования, поэтому необходимо помнить о ряде особенностей, которые могут ограничивать их применение у ряда пациентов. В первую очередь речь идет о чрезмерно высокой скорости облака аэрозоля, образуемого при активации ХФУ ДАИ. Это требует от пациента хорошей координации нажатия на баллончик с вдохом и, в противном случае, значительно увеличивает орофарингеальную депозицию. Кроме того, присутствие фреона значительно охлаждает облако аэрозоля, что создает дискомфорт во время ингаляции и может привести к рефлекторному прерыванию вдоха при контакте холодного аэрозоля с мягким небом и задней стенкой глотки. Лекарственный препарат в ХФУ ДАИ находится в виде суспензии, поэтому для размельчения частиц перед использованием необходимо встряхивать устройство. Несоблюдение этого простого условия уменьшает легочную депозицию на 50 % [13].

Широкое применение ГФА ДАИ оправдано не только отсутствием токсичности, но и более высокими показателями эффективности и безопасности. Ряд бесфреоновых ДАИ содержит лекарственное вещество в виде раствора и генерирует аэрозольное об-

лако, имеющее низкую скорость и более комфортную температуру, что уменьшает орофарингеальную депозицию, делает ингаляцию удобнее и способствует большей приверженности пациента лечению. Использование новых ингаляционных технологий позволяет также придать аэрозольному облаку дополнительные свойства, значительно облегчающие использование ГФА ДАИ и повышающие эффективность лечения БА. Наибольшую известность в последние годы приобрела технология Модулит, позволяющая генерировать аэрозоль с максимальной фракцией экстрамелкодисперсных частиц.

Необходимость создания технологии Модулит была продиктована ограничением применения ХФУ-аэрозолей и переходом на бесфреоновые ГФА ДАИ. Замещение пропеллента, переход от суспензий к растворам не должны были изменить характеристики аэрозоля, такие как размер частиц, величина отмеренной дозы и другие. Однако гибкость новой системы позволила не только сохранить свойства аэрозоля, но и разработать новые формы ингаляционных препаратов с модифицируемыми характеристиками аэрозольного облака [14]. Добавление некоторых компонентов в состав смеси (этанол как корастворителя, глицерола или полиэтиленгликоля как модификаторов размера частиц) и изменение конструкции ингалятора (диаметр отверстия актуатора) значительно уменьшили размеры частиц (до 1,1–4,7 мкм), увеличив респирательную фракцию. На основе технологии Модулит разработан ряд ДАИ, содержащих противовоспалительные и бронхорасширяющие препараты для лечения БА (рис. 2): беклометазона дипропионат (БДП – Кленил Джет, представляющий собой ДАИ со встроенным вихревым спейсером), будесонид (Будиэйр), формотерол (Атимос), а также комбинация БДП и формотерола (Фостер). Фостер является единственной доступной в клинической практике экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и  $\beta_2$ -агониста длительного действия (БАДД).

Появление экстрамелкодисперсных аэрозолей призвано способствовать повышению эффективности ингаляционной терапии на всех ключевых этапах. С одной стороны, такие ингаляторы могут облегчить задачу пациента по обеспечению адекватного ингаляционного маневра, с другой – состав и форма смеси позволяют препарату проникать и депонироваться на всем протяжении бронхиального

Таблица 3

**Выбор устройства доставки с учетом возможности координации вдоха с активацией ингалятора [11]**

Возможна хорошая координация вдоха с активацией ингалятора		Невозможна хорошая координация вдоха с активацией ингалятора	
Инспираторный поток* $\geq 30$ л / мин	Инспираторный поток $< 30$ л / мин	Инспираторный поток $\geq 30$ л / мин	Инспираторный поток $< 30$ л / мин
ДАИ	ДАИ	ДАИ со спейсером	ДАИ со спейсером
ДАИ, активируемый вдохом	Небулайзер	ДАИ, активируемый вдохом	Небулайзер
ДПИ		ДПИ	
Небулайзер		Небулайзер	

Примечание: \* – инспираторный поток может быть измерен при спирометрии или при использовании инспираторного пикфлоуметра (In-Check Dial).

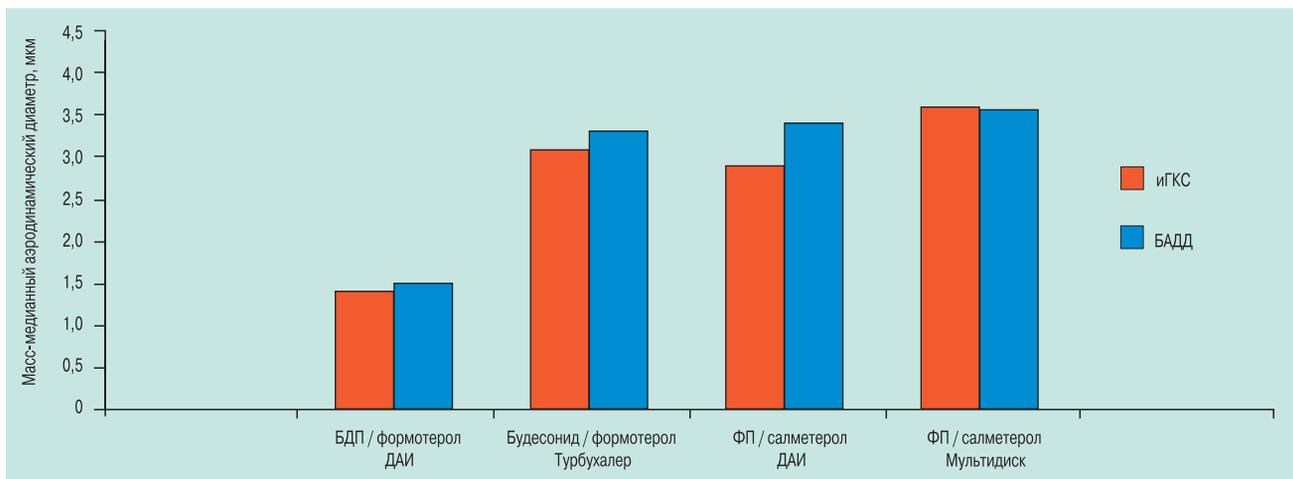


Рис. 2. Средний размер частиц различных фиксированных комбинаций иГКС / БАДД  
Примечание: БДП / формотерол – беклометазона дипропионат / формотерол (Фостер); ФП / салметерол – флутиказона пропионат / салметерол.

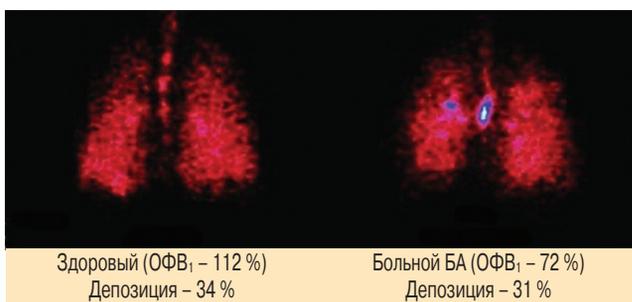


Рис. 3. Сцинтиграфия легких здорового человека и больного БА после ингаляции 4 доз экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП / формотерола  
Примечание: депозиция представлена в процентах от номинальной дозы; OФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с (%<sub>дож.</sub>) [17].

дерева, независимо от наличия бронхиальной обструкции, в т. ч. в малых дыхательных путях (МДП) (рис. 3). При этом депозиция в МДП может в несколько раз превосходить таковую для неэкстрамелкодисперсных ингаляционных препаратов [16].

### Роль малых дыхательных путей в патогенезе БА

Как известно, для БА любой степени тяжести характерен иммунный воспалительный процесс в дыхательных путях, развивающийся в результате сложно-

го взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Степень вовлеченности крупных и средних дыхательных путей в этот процесс изучена достаточно полно. В последние годы представление об изменениях, происходящих в дыхательных путях при БА, пополнилось сведениями о роли МДП в развитии воспаления. По мнению ряда исследователей, именно воспаление в МДП, персистирующее на фоне стандартного лечения иГКС, может объяснить терапевтические неудачи у значительной части пациентов с неконтролируемой БА [18].

К МДП относят бронхи с диаметром просвета  $\leq 2$  мм. С точки зрения физиологии дыхания вклад МДП в общее сопротивление дыхательных путей потоку воздуха невелик и составляет примерно 10 %. Однако воспаление, ремоделирование и обструкция МДП значительно увеличивают общее сопротивление воздушному потоку. Доказательной базой служат результаты исследований, в которых степень вовлечения МДП оценивалась с помощью различных методов: компьютерной томографии высокого разрешения (выраженность феномена "воздушной ловушки"), оценки функции внешнего дыхания (бодиплетизмография), теста вымывания азота, форсированной импульсной осциллометрии, трансбронхиальной биопсии [19–28]. Остается открытым вопрос, является ли этот процесс универсальным,

Таблица 4  
Малые дыхательные пути и специфические фенотипы БА [29]

Фенотип	Патология МДП	Методы оценки
Тяжелая БА	Воспаление МДП	Аутопсия Трансбронхиальная биопсия Альвеолярная фракция NO в выдыхаемом воздухе
	Преждевременное закрытие, "воздушная ловушка"	Оценка ФВД (↑ООЛ, ↑ОЕЛ; ↓ФЖЕЛ) Вымывание азота (↑O <sub>3</sub> , ↑ЕЗ; изменение III фазы кривой)
Длительно существующая БА у пожилых	Преждевременное закрытие, "воздушная ловушка"	Оценка ФВД (↑ООЛ, ↑ОЕЛ; ↓ФЖЕЛ)
БА у курильщиков	Ограниченные данные; у здоровых курильщиков и больных ХОБЛ табачный дым вызывает воспаление и структурные изменения МДП	

Примечание: NO – оксид азота, ФВД – функция внешнего дыхания, ООЛ – остаточный объем легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, O<sub>3</sub> – объем закрытия, ЕЗ – емкость закрытия.

или патология МДП характерна для отдельных клинических фенотипов БА? К настоящему времени получены доказательства особой роли повреждения МДП у пациентов с тяжелой БА, у лиц старших возрастных групп, особенно с длительным анамнезом БА, а также у курящих больных БА (табл. 4).

### Эффективность экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП / формотерол у пациентов с БА

Согласно существующим рекомендациям терапия иГКС остается наиболее эффективной для подавления бронхиального воспаления и длительного поддержания контроля над БА. При недостаточном контроле над БА на фоне низких и средних доз иГКС предпочтительной тактикой является добавление к терапии ДДБА [30]. Применение такой комбинации основных препаратов позволяет не только лучше контролировать ежедневные симптомы БА меньшими дозами иГКС, но и уменьшить риск развития обострений БА [31–33].

В последние годы проводилось значительное количество исследований, ставивших своей целью оценить влияние экстрамелкодисперсных фиксированных комбинаций на функцию дыхания, контроль над БА, качество жизни пациентов (табл. 5).

G.Huchon et al. [35] в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность ЭМД БДП / Ф и свободной комбинации БДП / формотерол. Пациенты, получавшие иГКС и БАДД в одном ингаляторе, продемонстрировали значительно большее число дней с контролируемой БА, причем результат достигался меньшими дозами иГКС (400 мкг vs 1 000 мкг БДП).

В других работах ЭМД БДП / Ф подтвердил высокую эффективность в отношении улучшения показателей ФВД, не уступающую другим фиксированным комбинациям (Буд / Ф и ФП / С) [34, 39].

Кроме того, у пациентов, достигших полного контроля над БА только при приеме высоких доз иГКС в составе ФП / С, удавалось сохранить контроль над БА при переходе на средние дозы иГКС в составе Фостера (*step-down*-терапия согласно GINA) [40].

Важно отметить, что экстрамелкодисперсные формы ДАИ могут иметь преимущества перед другими комбинациями иГКС / БАДД за счет способности экстрамелковых частиц проникать в периферические бронхи и благоприятно влиять на состояние МДП. Доказательства особой роли ЭМД БДП / Ф в подавлении воспалительного процесса в дистальных отделах бронхиального дерева были получены в ходе исследований, оценивавших особые маркеры патологии МДП. Так, более выраженное увеличение емкости закрытия, характеризующей феномен "воздушной ловушки" при проведении теста вымывания азота, было зафиксировано в группе пациентов, получавших ЭМД БДП / Ф, по сравнению с ФП / С [36]. ЭМД БДП с пропеллентом ГФА оказался также эффективнее в устранении неоднородности вентилиции и региональной гиперинфляции, подтвержденных с помощью компьютерной томографии высокого разрешения, по сравнению с ХФУ-формой [41]. Однако имеющиеся данные не могут в полной мере осветить корреляцию между улучшением функции МДП и положительной динамикой симптомов БА и качества жизни пациентов. Для получения дополнительной информации необходимы дальнейшие исследования.

Несомненно, большая часть данных, на которых базируются существующие рекомендации по лечению БА, черпается из рандомизированных контролируемых слепых исследований. При всей очевидности пользы от тщательного подбора лечебных групп с учетом антропометрических, функциональных и клинических характеристик, что позволяет минимизировать влияние внешних факторов на результат лечения, контролируемые исследования

**Таблица 5**  
**Результаты исследований по сравнению эффективности экстрамелкодисперсного БДП / формотерола (Фостера) и других фиксированных комбинаций иГКС / БАДД [15]**

Исследование	Дизайн исследования	Режимы терапии (суточные дозы)	Преимущества ЭМД БДП / Ф по сравнению с другими режимами терапии
A.Papi et al. [34]	Двойное слепое рандомизированное	ЭМД БДП / Ф 400 / 24 мкг vs ФП / С 500 / 100 мкг	Увеличение ФЖЕЛ от исходных значений ( $p = 0,040$ )
G.Huchon et al. [35]	Двойное слепое рандомизированное	ЭМД БДП / Ф 400 / 24 мкг vs БДП + Ф 1000 / 24 мкг	Большее количество (%) дней с контролем над БА ( $p < 0,005$ )
N.Scichilone et al. [36]	Двойное слепое рандомизированное	ЭМД БДП / Ф 400 / 24 мкг vs ФП / С 500 / 100 мкг	Статистически значимое увеличение $PD_{20}$
V.Muller et al. [37]	Наблюдательное (реальная клиническая практика)	ЭМД БДП / Ф (средняя суточная доза БДП – 312 мкг) vs Буд / Ф (средняя суточная доза будесонида – 512 мкг) или ФП / С (средняя суточная доза ФП – 675 мкг)	Большее количество (%) пациентов с контролируемой БА ( $p = 0,031$ ) Выше уровень контроля над БА (по АСТ), меньше дневных симптомов и потребность в бронходилататорах ( $p < 0,05$ )
L.Allegra et al. [38]	Наблюдательное (реальная клиническая практика)	ЭМД БДП / Ф (средняя суточная доза БДП – 321 мкг) vs Буд / Ф (средняя суточная доза будесонида – 715 мкг) и ФП / С (средняя суточная доза ФП – 720 мкг)	Большее количество (%) пациентов с контролируемой БА ( $p = 0,032$ по сравнению с группой Буд / Ф) Улучшение качества жизни ( $p = 0,018$ )

Примечание: ЭМД БДП / Ф – экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат / формотерол; ФП / С – флутиказона пропионат / салметерол; БДП + Ф – свободная комбинация БДП и формотерола; Буд / Ф – будесонид / формотерол; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $PD_{20}$  – пороговая доза метахолина, приводящая к снижению ОФВ<sub>1</sub> на 20 %; АСТ (Asthma Control Test) – тест контроля над астмой.

имеют ряд качеств, ограничивающих экстраполяцию их выводов на общую популяцию пациентов. Строгие критерии отбора проводят не всегда полезное разделение между выборкой пациентов в исследовании и общей популяцией больных в реальной клинической практике. Именно это в последние годы привело к повышению интереса к результатам наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Такие исследования могут не только подтвердить, но и дополнить результаты контролируемых исследований, в т. ч. касающиеся реальной клинической эффективности и безопасности ЭМД-форм ДАИ с учетом дополнительного влияния на МДП.

В связи с этим уместно упомянуть исследование PRISMA (*PRospective Study on asthma control*) – наблюдательное исследование, организованное с целью определения уровня контроля над БА и качества жизни пациентов в условиях реальной клинической практики [42]. Исследование PRISMA включало в себя поперечную фазу (одномоментный срез у 2 853 пациентов, 83,2 % из которых регулярно использовали противоастматическую терапию) и 12-месячную проспективную фазу, где динамика показателей изучалась на протяжении 1 года у 1 017 пациентов, исходно не достигших контроля над БА.

На момент начала проспективной фазы исследования 56 % пациентов имели неконтролируемую, а 44 % – частично контролируемую БА. По мнению лечащих врачей, основными причинами недостаточного контроля были сопутствующие заболевания, продолжающееся воздействие триггерных факторов и низкая приверженность к лечению, а вовсе не недостаточный объем назначенной терапии. Терапия на протяжении проспективной фазы исследования назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями по выбору лечащего врача. К окончанию периода наблюдения при различной терапии 59 % и 22 % пациентов достигли контроля и полного контроля над БА соответственно. Достижение контроля над БА сопровождалось повышением качества жизни пациентов и снижением обращений за медицинской помощью, в т. ч. плановых и экстренных визитов к врачу и госпитализаций.

Лучший уровень контроля достигался при использовании фиксированных комбинаций иГКС / БАДД. При этом пациенты, получавшие ЭМД-комбинацию БДП / Ф (Фостер), чаще достигали полного контроля над БА, по сравнению с другими фиксированными комбинациями иГКС / БАДД (рис. 4). Средняя оценка контроля над БА по АСТ-тесту у больных, принимавших ЭМД БДП / Ф, была достоверно выше, чем при использовании других фиксированных комбинаций. Эти различия сопровождалось лучшим качеством жизни у пациентов, получавших ЭМД БДП / Ф (рис. 5). Важно отметить, что это преимущество было достигнуто при использовании достоверно меньшей дозы иГКС в группе ЭМД БДП / Ф (рис. 6). Таким образом, в проспективной фазе исследования PRISMA продемонстрирована возможность достижения полного контроля

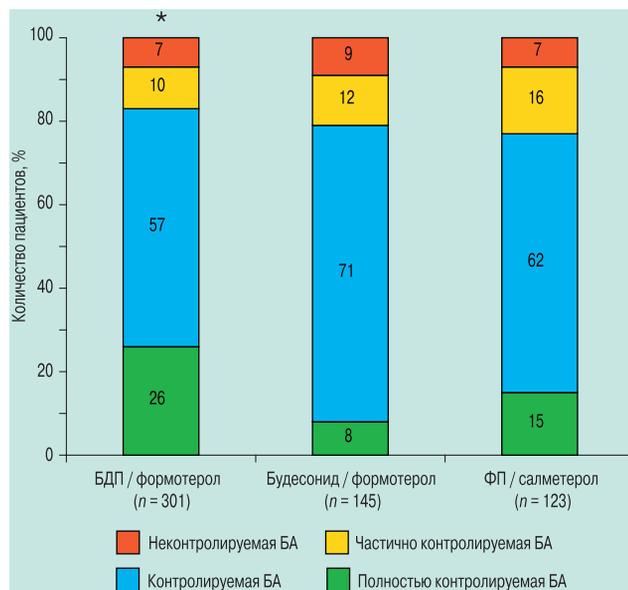


Рис. 4. Количество пациентов с полностью контролируемой (25 баллов по АСТ), контролируемой (24–20 баллов по АСТ), частично контролируемой (19–16 баллов по АСТ) и неконтролируемой ( $\leq 15$  баллов по АСТ) БА через 12 мес. терапии различными фиксированными комбинациями иГКС / БАДД  
Примечание: БДП / формотерол – экстремелкодисперсная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола (Фостер); \* –  $p < 0,001$  в сравнении с будесонидом / формотеролом (для подгруппы пациентов с полностью контролируемой БА) [42].

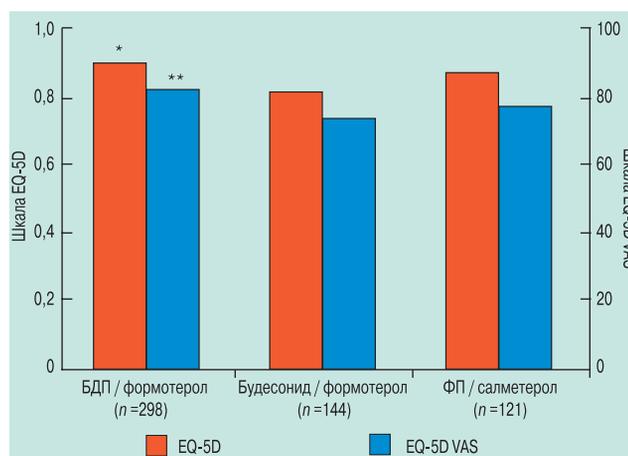


Рис. 5. Качество жизни пациентов с БА через 12 мес. терапии различными фиксированными комбинациями иГКС / БАДД  
Примечание: EQ-5D – шкала по оценке качества жизни; EQ-5D VAS – визуально-аналоговая шкала по оценке качества жизни; \* –  $p = 0,001$  в сравнении с будесонидом / формотеролом; \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с будесонидом / формотеролом и ФП / салметеролом [42].

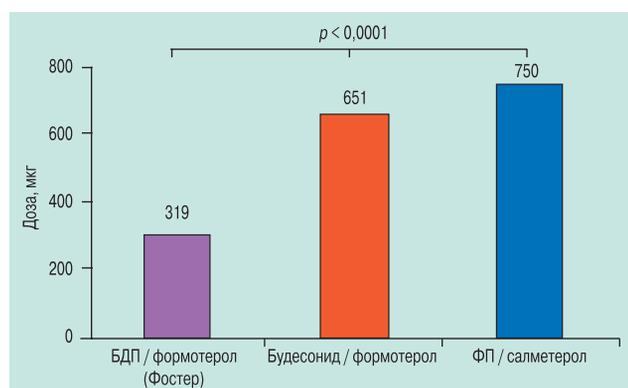


Рис. 6. Средняя суточная доза иГКС при терапии различными фиксированными комбинациями иГКС / БАДД [42]

над БА в реальной клинической практике у большинства пациентов без увеличения стероидной нагрузки.

## Заключение

Выводы многочисленных исследований — рандомизированных контролируемых и наблюдательных — свидетельствуют о том, что результат лечения БА, выражающийся в уровне контроля и качестве жизни пациентов, может зависеть от множества факторов, которые часто не учитывают врачи, считая их мало значительными. А между тем, адекватный объем ингаляционной противоастматической терапии — далеко не единственное условие успеха. Порой проблема кроется не в самом лекарственном средстве или его дозе, а в типе и удобстве средства доставки, а также в особенностях ингаляционной смеси.

Имеющиеся в нашем арсенале фиксированные комбинации иГКС и ДДБА доказали свою эффективность в лечении БА различной степени тяжести. Однако для достижения оптимального результата необходимо подбирать препарат с учетом его фармакокинетических особенностей, таких как размер частиц аэрозоля, который определяет уровень депонирования в легких. Такая тактика согласуется с современными представлениями о важной роли МДП в развитии и поддержании воспаления при БА. Возможно, экстрамелкодисперсные формы иГКС и фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА должны стать препаратами выбора для преодоления трудностей в достижении полного контроля над БА у пациентов с определенными клиническими фенотипами заболевания.

## Литература

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2011. Available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Revised 2011. Available on [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- Giraud V., Allaert F.A., Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir. Med.* 2011; 105 (12): 1815–1822.
- Brocklebank D., Ram F., Wright J. et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease; a systematic review of the literature. *Health Technol. Assess* 2001; 5: 1–149.
- Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
- Molimard M., Raheison C., Lignot M. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J. Aerosol. Med.* 2003; 16: 249–254.
- Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C. et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 593–604.
- Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105: 930–938.
- Kobrich R., Rudolf G., Stahlfhofen W. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1994; 38: 15–23.
- Pauwels R., Newman S., Borgstrom L. Airway deposition and the airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2127–2138.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1308–1331.
- Hendeles L., Colice G.L., Meyer R.J. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1344–1351.
- Thorsson L., Edsbacker S. Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1340–1345.
- Ganderton D. Targeted delivery of inhaled drugs: current challenges and future goal. *J. Aerosol. Med.* 1999; 12 (Suppl. 1): S3–S8.
- Scichilone N., Spatofora M., Battaglia S. et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations. *J. Asthma and Allergy* 2013; 6: 11–21.
- Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200.
- Mariotti F., Poli G., Acerbi D. et al. 2007 Lung deposition of BDP / formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients [abstract]. Poster presented at the VIII UIP National congress, Florence, 4–7 December 2007.
- Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1269–1275.
- Scichilone N., Battaglia S., Olivieri D., Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV1? *Allergy* 2009; 64: 1563–1569.
- Frey U., Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 372: 1088–1099.
- Beigelman-Aubry C., Capderou A., Grenier P.A. et al. Mild intermittent asthma: CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume. *Radiology* 2002; 223: 181–187.
- Ueda T., Niimi A., Matsumoto H. et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 1019–1025.
- Bourdin A., Paganin F., Prefaut C. et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85–89.
- Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C. et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60: 639–644.
- Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S. et al. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 841–845.
- Berry M., Hargadon B., Morgan A. et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 986–991.
- Yixin S., Aledia A.S., Tatavoosian A.V. et al. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 671–678.

28. Yanai M., Sekizawa K., Ohru T. et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intra-bronchial pressure. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1016–1023.
29. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy* 2012; 42: 1150–1160.
30. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2011. Available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
31. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844
32. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
33. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
34. Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al. Beclomethasone / formoterol vs fluticasone / salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62 (10): 1182–1188.
35. 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.
36. Scichilone N., Battaglia S., Sorino C. et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone / formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65 (7): 897–902.
37. Muller V., Galfy G., Eszes N. et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extra-fine formulation. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11: 40.
38. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 205–214.
39. Papi A., Paggiaro P.L., Nicolini G. et al. Beclomethasone / formoterol versus budesonide / formoterol combination therapy in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (4): 682–689.
40. Papi A., Nicolini G., Crimi N. et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2012; 13: 54.
41. 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 (6): S258–S267.
42. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir. Res.* 2012; 13: 112–123.

#### Информация об авторах

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., проф., зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования; тел.: (495) 263-53-72; e-mail: aisyn@list.ru  
Белоцерковская Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Российской медицинской академии последипломного образования; тел.: (495) 263-53-72; e-mail: belo-yulya@yandex.ru

Поступила 27.03.13

© Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., 2013

УДК 616.248-085.234