

## ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ІНГАЛЯЦІЙНОГО СТЕРОЇДУ

Neil Barnes

За матеріалами конференції "Удосконалене лікування астми", Берлін, 20—21 травня 1999 р.

Вибір відповідного інгаляційного стероїду означає не тільки оптимальний добір препарату, а й його дози. Це залежить від багатьох чинників, насамперед від самого пацієнта та від мети, якої прагнуть досягти. Чи ви намагаєтеся поліпшити легеневу функцію, чи ви ставите за мету зменшити кількість і тривалість загострень, чи виконати ці два завдання разом, — усе це залежить від оцінки співвідношення ризик/користь. На характер цього співвідношення теж впливає низка факторів. Матимуть значення вік пацієнта, важкість перебігу астми, необхідність застосування на поточному чи попередньому етапі системних кортикостероїдів, інші супутні захворювання, як респіраторні, так і нереспіраторні. Наприклад, наявність діабету потенційно впливає на вибір препарату. Суттєве значення мають супутні медикаменти, які застосовують хворі для лікування астми та інших захворювань. Дуже важливими аспектами добору ліків є сподівання та надії пацієнтів, що саме вони прагнуть досягти з допомогою засобів, які лікар збирається призначити їм.

Спершу розглянемо ці проблеми щодо дітей. Слід зазначити, що в більшості дітей можна досягти контролю над астмою застосуванням дуже низьких доз інгаляційних стероїдів. Тому при виборі інгаляційного стероїду для дітей необхідно забезпечити простий режим прийому ліків, ефективність терапії і, що найважливіше, її безпечність, зокрема, з огляду впливу на ріст дітей.

Результати дослідження, в якому порівнювали флютиказон у дуже низькій дозі (50 мкг двічі на день) з інталом (кромоглікатом натрію) у дозі 20 мг 4 рази на день, засвідчили несуттєве поліпшення контролю над астмою, визначене шляхом вимірів пікової швидкості видиху (ПШВ), у групі кромоглікату та значне поліпшення показників у групі флютиказону. Усі інші виміри в цьому дослідженні також продемонстрували переваги флютиказону, зокрема щодо кількості загострень астми у дітей. Дослідження тривало впродовж одного року, тому автори мали можливість контролювати ріст дітей. Відмінностей щодо швидкості росту між групою дітей, лікованих кромоглікатом, і тими, хто лікований флютиказоном, не спостерігали. Діти обох груп були однаковими за показниками росту з групою дітей-неастматиків відповідно до віку. **Таким чином, більшість дітей може контролювати астму дозою флютиказону, яка є ефективною щодо захворювання і не впливає на ріст.**

У дорослих пацієнтів спостерігаємо важчий перебіг астми. У таких хворих намагаємося досягти поліпшення легеневої функції, запобігти загостренням астми, які завдають страждань самим пацієнтам і є вартісними для системи охорони здоров'я. Лікування повинно добре переноситися хворим.

У дослідженні під керівництвом Leo Fabbri (результати перших трьох місяців дослідження опубліковані в журналі *Thorax*) порівнювали беклометазону дипропіонат (БДП) у дозі 1500 мкг/добу з флютиказоном у дозі 1500 мкг/добу. У всіх пацієнтів, як з групи БДП, так і групи флютиказону відзначили поліпшення функціонального стану легень, проте воно було вираженішим у тих, хто отримував флютиказон. Середня різниця показників ранкової ПШВ становила близько 15 л/хв. Ця різниця невелика, проте помітна для пацієнтів.

Поліпшення перебігу астми у групі флютиказону було насправді дуже швидким, і 3/4 цього поліпшення вдавалося досягти протягом першого тижня лікування. З погляду на один з інших наслідків у цьому дослідженні — загострен-

ня астми, відзначено суттєвішу різницю між обома групами. Двадцять вісім відсотків пацієнтів мали загострення, отримуючи БДП, порівняно з 16% пацієнтів, які застосовували флютиказон. Щодо важкості загострень, то 10% пацієнтів мали важкі загострення на терапії БДП і лише 2% — на терапії флютиказоном. Таким чином, отримано доказ того, що флютиказон у такій же дозі, як і БДП, проявляє вищу дієвість. Цю суттєвішу різницю відзначено не у вимірах легеневої функції, а в особливостях загострень астми.

Наступне питання стосується стероїд-залежної астми. На щастя, такі випадки захворювання трапляються рідше, ніж у попередні роки, проте ці хворі все ще залишаються значним “тягарем” для лікарів стаціонарів. Тому метою їх лікування є досягнення можливості припинити терапію системними стероїдами або суттєво зменшити їх дозу при добре контрольованій астмі.

Одне з найліпших досліджень, виконане під керівництвом Noonan, свідчить, що препарати інгаляційних стероїдів, зокрема флютиказон, дають змогу позбутися необхідності системних стероїдів. У це дослідження було залучено 96 пацієнтів, які мали потребу в оральному преднізолоні для підтримки контролю над астмою. Вони рандомізовано застосовували плацебо в інгаляційній формі або одну з двох доз флютиказону: 1500 чи 2000 мкг/добу. Лише 1 з 32 пацієнтів на інгаляційному плацебо повністю припинив терапію оральними стероїдами; 28 з 32 пацієнтів змогли повністю ухилитися від оральних стероїдів на терапії найвищою дозою флютиказону, і дещо менша кількість пацієнтів — на терапії флютиказоном у дозі 1500 мкг/добу. Таким чином, отримано користь від підвищення дози інгаляційного стероїду.

Тепер щодо контролю над астмою у цих пацієнтів. Незважаючи на той факт, що 28 пацієнтів з 32 при застосуванні найвищої дози флютиказону (2000 мкг/добу) повністю припинили лікування оральними стероїдами, контроль над їх астмою дійсно поліпшився; об’єм форсованого видиху за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) зріс приблизно на 20—25%, меншою мірою показник  $ОФВ_1$  зріс у групі пацієнтів, які застосовували нижчу дозу флютиказону. Назагал у цих пацієнтів було досягнуто поставленої мети. Суттєвий відсоток пацієнтів припинили лікування оральними стероїдами, і їх контроль над астмою не просто підтримувався, він поліпшувався.

Безсумнівно важливим є порівняння з іншими наявними стероїдами. Проте такі порівняльні дослідження проведені в обмеженій кількості. Результати одного з досліджень опубліковано декілька років назад. У цьому дослідженні порівнювали флютиказон у дозі 750 мкг двічі на день з будесонідом у дозі 800 мкг двічі на день шляхом застосування сухопорошкового інгалятора Turbohaler. Дози зазначених інгаляційних стероїдів були найвищими ліцензованими дозами. Результати дослідження свідчать, що близько 30% пацієнтів повністю позбулися необхідності в системних кортикостероїдах у групі будесоніду і вдвічі більша кількість (близько 60%) — у групі флютиказону.

З огляду на співвідношення ризик/користь у деяких дослідженнях вивчали побічні дії інгаляційних стероїдів у здорових добровольців. Типовим таким дослідженням є визначення рівня кортизолу до і після застосування максимально дозвільної дози флютиказону. Відзначено зниження рівня кортизолу у здорових осіб. На протипагу до цього, у пацієнтів з астмою при застосуванні таких доз флютиказону насправді відзначено дуже помірні зміни рівнів кортизолу (John Ayre’s дослідження). Нині розкрито механізм цієї відмінності. У фармакокінетичному дослідженні вивчали абсорбцію флютиказону в здорових добровольців і у пацієнтів з астмою. Хворі порівняно зі здоровими особами абсорбують медикаментозний засіб суттєво менше. Причиною цього є те, що засоби найкраще всмоктуються з альвеол і в здорових добровольців з доброю прохідністю бронхів препарат потра-

пляє в альвеоли, звідки добре абсорбується. Натомість у хворих на астму, особливо з важким перебігом, спостерігається обструкція дихальних шляхів, тому дуже малий відсоток препарату доходить до альвеол та всмоктується. Дані, що підтверджують такий механізм, отримано і щодо сальбутамолу та кромоглікату. Це властиво для всіх груп медикаментозних засобів.

Беручи до уваги такі особливості всмоктування, можна пояснити, чому пацієнти з астмою “захищені” від побічних дій інгаляційних стероїдів, а дослідження здорових добровольців непередбачливі. **Проте це також є добрим аргументом для того, щоб при досягненні контролю над астмою продовжити терапію мінімальною підтримуючою дозою.**

Іншими питаннями, на які необхідно звернути увагу в цих же дослідженнях, є ефективність та безпечність терапії інгаляційними стероїдами. В *Respiratory Medicine* опубліковано метааналіз порівняння флютиказону з будесонідом і БДП. Метааналіз порівняння флютиказону з будесонідом містить 7 досліджень. При дослідженнях із залученням пацієнтів з астмою легкого перебігу порівнювали флютиказон у дозі 200 мкг/добу з будесонідом у дозі 400 мкг/добу. У пацієнтів з астмою середньої важкості порівнювали флютиказон у дозі 400 мкг/добу з будесонідом у дозі 800 мкг/добу, а з важкою астмою — відповідно 800 порівняно з 1600.

Ще однією перевагою метааналізу є велике число пацієнтів. Порівнювали також різні пристрої для доставки препарату, зокрема Diskhaler з Turbohaler.

Результати досліджень оцінювали за показниками ранкової ПШВ. В усіх дослідженнях простежується тенденція, а в окремих навіть статистично суттєво більший вплив на ранкову ПШВ терапії флютиказоном порівняно з терапією будесонідом. Поліпшення ПШВ за сумою результатів усіх досліджень становить 13 л/хв, незважаючи на те, що застосовували вдвічі меншу дозу флютиказону.

Дуже важливим аспектом порівняння є побічні дії інгаляційних стероїдів. Їх оцінювали за ранковим рівнем кортизолу. При застосуванні низьких доз препарату, коли насправді відсутній вплив будь-яких з цієї групи засобів, різниці щодо рівнів кортизолу немає. Проте у випадку застосування вищих доз переваги має флютиказон. Хоча визначення рівня кортизолу використовують найчастіше з огляду на простоту цього методу в короткотривалих дослідженнях, насправді кортизол не є тим показником, який турбує більшість клініцистів. У дорослих пацієнтів важливішим, можливо, є вплив на кістковий метаболізм. Проте проведено обмежене число довготривалих досліджень. **В одному з досліджень під керівництвом Jim Egan, яке тривало 2 роки, засвідчено, що застосування флютиказону в дозі 1000 мкг/добу не впливає на щільність кісткової тканини.**

Таким чином, які переваги має флютиказон перед іншими інгаляційними стероїдами? Він поліпшує терапевтичне співвідношення “ризик/користь”, що особливо важливо при необхідності збільшення дози засобу. Порівняльні дослідження засвідчили посилення спаринг-ефекту при оральному прийомі стероїдів. Очевидно, що при застосуванні високої дози швидке виникнення клінічного ефекту поєднується з малим ризиком побічних ефектів.

Підготувала *Ольга Толох*