

Ю. І. Фещенко, М. О. Полянська, Н. А. Примушко, Л. М. Курик ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ ЕКСТРАМІЛКОДИСПЕРСНОГО БЕКЛОМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ ТА ФОРМОТЕРОЛУ — НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ПОКРАЩЕННІ КОНТРОЛЮ АСТМИ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ ЕКСТРАМІЛКОДИСПЕРСНОГО БЕКЛОМЕТАЗОНУ ДИПРОПІОНАТУ ТА ФОРМОТЕРОЛУ — НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ПОКРАЩЕННІ КОНТРОЛЮ АСТМИ

Ю. І. Фещенко, М. О. Полянська, Н. А. Примушко, Л. М. Курик

Резюме

Незважаючи на велику роботу, проведено у останні роки щодо поширення та впровадження рекомендацій з астми, контроль над захворюванням у світі та в Європі у значного відсотка хворих все ще залишається незадовільним.

Фактори, пов'язані з невдачею лікування пацієнтів, що страждають на бронхообструктивні захворювання — це не лише низька прихильність до призначеної медикаментозної терапії, неправильне використання приладу (погана техніка інгаляції), недостатня комунікація між лікарем і пацієнтом, неадекватне медикаментозне лікування. Є і інші фактори, пов'язані із захворюванням: астма та ХОЗЛ є запальними розладами всього бронхіального дерева, включаючи периферичні дихальні шляхи. Їх ураження може залишатися функціонально та клінічно мовчазним, доки не стануть очевидними ознаки затримки повітря та гіперінфляції, що призводить до відсутності контролю симптомів, незважаючи на традиційне лікування.

Запальні та функціональні зміни дрібних дихальних шляхів (<2 мм в діаметрі) роблять значний внесок у патогенез астми з точки зору бронхоконстрикції та гіперреактивності. На сьогодні усвідомлення їх ролі у розвитку астми зростає і вони розглядаються як потенційна ціль для терапії, спрямованої на досягнення та підтримку оптимального контролю захворювання.

Визначення ролі дистальних відділів дихальних шляхів передбачило потребу в розробці нового покоління інгаляторів, які б могли генерувати аерозолі з екстрамілкодисперсними частинками ліків для більш ефективного проникнення аерозолу на периферію легень. Нещодавня поява інгаляційних екстрамілкодисперсних лікарських форм дозволяє більш рівномірно розподілити діючу речовину по всьому респіраторному дереву, включаючи периферичні дихальні шляхи. Ці лікарські форми є більш ефективними і вимагають нижчої номінальної дози для досягнення такого ж ефекту на функцію легень і симптоми порівняно з еквівалентними дозами неекстрамілкодисперсних лікарських форм.

Екстрамілкодисперсна фіксована комбінація БДП/Ф 100/6 мкг, (ФОСТЕР) була першим зареєстрованим дозованим аерозольним інгалятором для режиму MART при астмі.

Ключові слова: астма, дистальні дихальні шляхи, інгалятори, контроль астми, загострення.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(2):41–48.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

FIXED COMBINATION OF EXTRA-FINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND FORMOTEROL — NEW OPPORTUNITIES FOR BETTER ASTHMA CONTROL

Yu. I. Feshchenko, M. O. Polianska, N. A. Prymushko, L. M. Kurik

Abstract

Despite the great work done in recent years on the dissemination and implementation of asthma recommendations, the level of control of the disease in the world and in Europe remains unsatisfactory in a significant percentage of patients.

Factors associated with the treatment failure in patients with obstructive lung diseases are not only the low adherence to the prescribed drug therapy, incorrect use of the device (poor inhalation technique), insufficient communication between the physician and the patient, inadequate drug treatment. There are other factors associated with the disease: asthma and COPD are inflammatory disorders of the entire bronchial tree, including the peripheral airways. Their involvement may remain functionally and clinically silent until signs of air trapping and hyperinflation become apparent, resulting in a lack of symptom control despite conventional treatment.

Inflammatory and functional changes in the small airways (<2 mm in diameter) contribute significantly to the pathogenesis of asthma in terms of bronchoconstriction and hyperreactivity. Today, the awareness of their role in the development of asthma is increasing and they are considered as a potential target for therapy aimed at achieving and maintaining optimal disease control.

The determination of the role of the distal parts of the respiratory tract predicted the need for the development of a new generation inhalers that could generate aerosols with extra-fine particles of drugs for more effective penetration of the aerosol to the periphery of the lungs. The recent appearance of inhaled extra-fine particles inhaled drugs allows for a more uniform distribution of the active substance throughout the respiratory tract, including the peripheral airways. These drugs are more effective and require a lower nominal dose to achieve the same effect on lung function and symptoms compared to equipotent doses of non-extra-fine aerosols.

Extra-fine fixed combination of beclomethasone dipropionate and formoterol 100/6 mcg (FOSTER) was the first registered metered dose inhaler for the MART regimen in asthma.

Keywords: asthma, distal airways, inhalers, asthma control, exacerbation.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(2):41–48.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F. G. Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Незважаючи на велику роботу, проведено у останні роки щодо поширення та впровадження рекомендацій з астми, контроль над захворюванням у світі та в Європі у значного відсотка хворих все ще залишається незадовільним [1].

Згідно з рекомендаціями GINA (Global initiative for asthma) [2], у пацієнтів з астмою контроль захворювання оці-

нюється за денними або нічними симптомами, обмеженням повсякденної діяльності (включаючи фізичне навантаження), використанням бета-2-агоністів за потреби, показниками функції зовнішнього дихання (спірометрія) та загостреннями в попередньому році. Останні є найкращим предиктором розвитку майбутніх ризиків — загострень, тривалого зниження функції легень та інвалідації.

Які саме фактори пов'язані з невдачею лікування пацієнтів, що страждають на астму або ХОЗЛ, намагалися визначити кілька досліджень.

© Фещенко Ю. І., Полянська М. О., Примушко Н. А., Курик Л. М., 2024

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-41-48

Низька прихильність до призначеної медикаментозної терапії (недотримання рекомендацій лікаря)

Пацієнти часто мають недостатню інформацію про свій стан. Вони, як правило, не довіряють фармакологічному лікуванню, яке їм пропонують, і не впевнені, що медикаментозна терапія може повністю контролювати їхні симптоми. Є дані, що близько 20 % пацієнтів, які потребують лікування протягом короткого періоду (10 днів) через загострення, не комплаєнтні до призначеного лікування. Погана прихильність спостерігається у 50 % пацієнтів з хронічними симптомами і у 70 % хворих із безсимптомним перебігом захворювання.

Неправильне використання приладу

Клінічна практика показує, що правильно використовує інгалятор невелика кількість пацієнтів — від 14 до 25 % [3], а за іншими даними, третина пацієнтів не впевнена в коректності їх техніки інгаляції. Пацієнти роблять критичні помилки в користуванні доставковими пристроями, в результаті чого зменшується або відсутня легенева депозиція препарату, і таке лікування стає марним. Систематичний огляд 10 досліджень з астми [4] показав, що найбільш розповсюджені помилки при користуванні інгаляторами — відсутність видиху перед вдихом, пацієнт не затримує дихання на вдиху, недостатня швидкість вдиху, помилки в активації сухопорошкового інгалятора (СПІ) перед вдихом (не заряджена доза), проблеми координації при застосуванні дозованого аерозольного інгалятора (ДАІ). Помилки в техніці інгаляції призводять до поганого контролю захворювання, розвитку загострень, госпіталізацій, звернень за невідкладною допомогою, значного збільшення збитків, пов'язаних з астмою.

Неадекватна комунікація між лікарем і пацієнтом

Пацієнти та лікарі часто недооцінюють інтенсивність і частоту симптомів, а також необхідність постійного моніторингу захворювання, що сприяє нездатності досягти оптимального контролю [5].

Неадекватне медикаментозне лікування

47 % пацієнтів з персистою астмою, які брали участь в опитуванні в Італії, приймали комбіновану терапію, що не відповідала тяжкості захворювання.

Роль периферичних дихальних шляхів в контролі над захворюванням

Слід також оцінювати і інші фактори, пов'язані із захворюванням: астма та ХОЗЛ є запальними розладами всього бронхіального дерева, включаючи периферичні дихальні шляхи, хоча їх ураження може залишатися функціонально та клінічно мовчазним, доки не стануть очевидними ознаки затримки повітря та гіперінфляції, що призводить до відсутності контролю симптомів, незважаючи на традиційне лікування.

В лікуванні бронхіальної астми та ХОЗЛ слід враховувати роль периферичних дихальних шляхів для оцінки та профілактики майбутніх ризиків загострень, втрати контролю над симптомами, пришвидшеного зниження функції легень або побічних ефектів лікування. У зв'язку з цим, виявлення дисфункції дрібних дихальних шляхів (ДДДШ) потенційно може вказувати на пацієнтів, які

мають великий ризик раптових нападів або більш тяжкого захворювання.

Usmani O. S та співавтори [4] в своєму огляді вказали, що загальна поширеність захворювань дрібних дихальних шляхів при астмі у дорослих знаходиться на рівні 50–60 % на всіх ступенях тяжкості, в тому числі при більш легкому перебігу захворювання. Згідно ж результатів дослідження ATLANTIS, ДДДШ було визначено (за допомогою імпульсної осцилометрії) у 91 % учасників [6].

Розподіл дисфункції дрібних дихальних шляхів по сходинкам ескалатора лікування астми представлений в таблиці.

Таблиця

Розподіл ДДДШ по сходинках астми (дослідження ATLANTIS)

| Сходінка БА | Кількість пацієнтів з ДДДШ (%) |
|-------------|--------------------------------|
| 2 | 58,3 |
| 3 | 60,9 |
| 4 | 63,3 |
| 5 | 78,6 |

Інше дослідження (Abdo M. та співавт.) підтвердило ці дані — ДДДШ була виявлена у 63 % пацієнтів, причому при більш тяжкому перебігу (сходінки 4–5) вона визначалась у більшого відсотка хворих [7].

Запальний процес у периферичних та центральних дихальних шляхах подібний, але в периферичних іноді перебігає важче, залучаючи більше адвентицій, ніж підслизову основу. Дослідження аутопсії від летальних і нелетальних випадків як при тяжкій, так і легкій астмі довели, що активовані еозинофіли знаходились більше в дрібних, ніж у великих дихальних шляхах, що вказує на важкий запальний процес саме в периферичних відділах. Збільшення кількості слизу і запальних клітин, що перекривають просвіт дихальних шляхів, запального потовщення підслизового шару, фіброзу або збільшення маси гладкої мускулатури, деформації і звуження просвіту із-за втрати альвеолярних прикріплень, призводить до їх дисфункції [8].

Запальні та функціональні зміни дрібних дихальних шляхів (< 2 мм в діаметрі) роблять значний внесок у патогенез астми з точки зору бронхоконстрикції та гіперреактивності. На сьогодні усвідомлення їх ролі у розвитку астми зростає і вони розглядаються як потенційна ціль для терапії, спрямованої на досягнення та підтримку оптимального контролю захворювання [9].

Цілі лікування

В останні кілька років було докладено багато зусиль для розробки методів оцінки функції периферичних дихальних шляхів та вдосконалення пристроїв для кращої доставки ліків у цю область легень.

Інгаляційний шлях введення препаратів є основним при бронхообструктивних захворюваннях. Мета інгаляційної терапії — доставити ліки в *locus morbi* — місця структурних і функціональних змін в дихальних шляхах. Доставка діючої речовини в дихальні шляхи дозволяє

безпосередньо впливати на рецептори, клітини та медіатори, сприяє пригніченню запалення та зменшенню обмеження повітряного потоку. В порівнянні з прийомом препаратів per os, інгаляційний шлях забезпечує максимальну користь при мінімальній ефективній дозі та зменшує ризик розвитку небажаних проявів терапії.

Ефективність інгаляційної терапії корелює з відкладенням препарату в дихальних шляхах [3]. Це означає, що доставка ліків повинна забезпечувати проникнення вдихуваних частинок на периферії бронхіального дерева, що досягається при дотриманні певних умов:

- 1) система доставки ліків повинна забезпечувати генерацію аерозольної хмари, що містить частинки, здатні проникати в периферичні дихальні шляхи;
- 2) аерозольна форма повинна давати можливість препарату осідати в дихальних шляхах;
- 3) відкладення препарату має призвести до функціональних та клінічних переваг.

Таким чином, депозиція вдихуваного препарату є результатом складної взаємодії між пристроєм, складом аерозолю та технікою інгаляції пацієнта. Тому актуальним є застосування інгаляційних пристроїв, технологія та формула ліків в яких сприяла би їх потраплянню та депозиції не тільки у великі, а і в дрібні дихальні шляхи [10].

Звичайні дозовані інгалятори під тиском і більшість інгаляторів з сухим порошком продукують частинки ліків, занадто великі, щоб ефективно впливати на дрібні дихальні шляхи. Відносно більший розмір частинок теоретично може перешкоджати оптимальному відкладенню в периферичних дихальних шляхах та через осідання в ротовій порожнині викликати місцеві побічні ефекти (кандидоз ротової порожнини, дисфонія).

Визначення ролі дистальних відділів дихальних шляхів передбачило потребу в розробці нового покоління інгаляторів, які б могли генерувати аерозолі з екстрамілкодисперсними частинками ліків для більш ефективного проникнення аерозолю на периферію легень.

Нова екстрамілкодисперсна фіксована комбінація ІКС/ТДБА

Нещодавно на ринку України з'явилася нова екстрамілкодисперсна фіксована комбінація інгаляційного кортикостероїду (ІКС) та тривалої дії бета-2-агоніста (ТДБА) — ФОСТЕР, що включає на кожну інгаляцію 100 мкг беклометазону дипропіонату та 6 мкг формотеролу. Її головна особливість полягає в інноваційній технології доставкового пристрою МОДУЛІТ (Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Італія), яка дозволяє отримати дуже високу фракцію дрібних частинок, що сприяє кращій периферичній депозиції ліків у легенях, більш рівномірному розподіленню по бронхіальному дереву та меншому осадженню препарату в ротовій порожнині, порівняно з фіксованими комбінаціями з більшими частинками. Фактично і беклометазону дипропіонат (БДП), і формотерол у формі розчину мають медіанний аеродинамічний діаметр маси (MMAD) в діапазоні 1,4-1,5 мкм, що в 2 рази менше, ніж частинки в комбінаціях будесонід/формотерол (СПІ) та флютиказон/сальметерол (ДАІ, суспензія) (рис. 1).

Отже, кількість препарату, що доставляється в легені і відповідає за терапевтичний ефект, збільшується, тоді як доза препарату, що залишається у верхніх дихальних шляхах (і потенційно відповідальна за системні побічні ефекти), зменшується.

Універсальна технологія для оптимальної доставки інгаляційних ліків у легені

Платформу «МОДУЛІТ» спочатку було розроблено компанією Chiesi Farmaceutici для заміни фреоновміщуючих інгаляторів, та основна мета полягала в створенні фіксованої комбінації з екстрамілкодисперсними частинками. Обґрунтування розробки препарату з екстрамілкодисперсними частинками беклометазону дипропіонату та формотеролу в основному пов'язане з накопиченням доказів того, що при астмі процес запалення та ремоделювання відбувається в усіх частинах дихальних

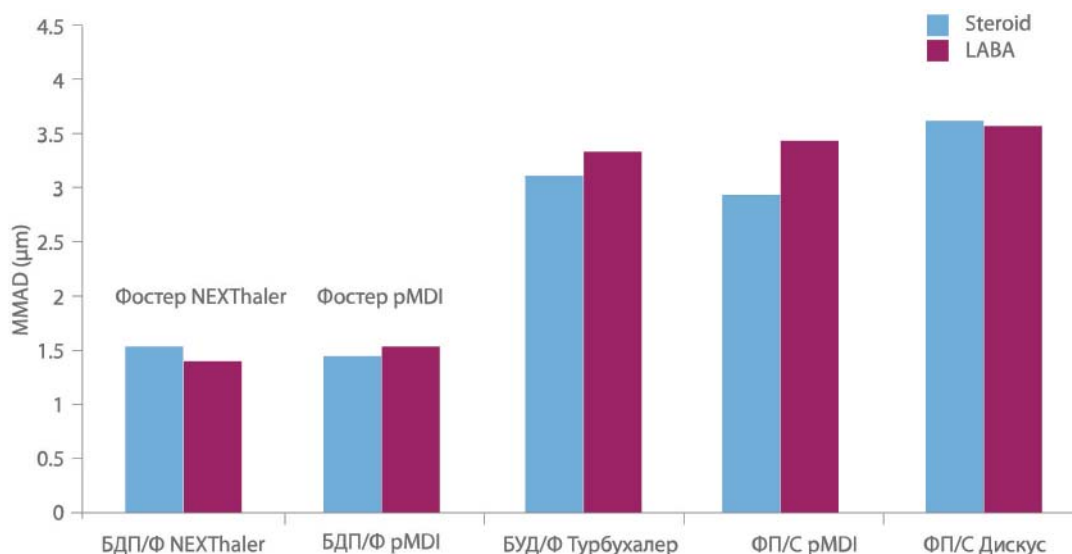


Рис. 1. Середній аеродинамічний діаметр інгаляційних комбінацій кортикостероїдів + β2-агоністів тривалої дії

Скорочення: БДП/Ф — беклометазону дипропіонат/формотерол; БУД/Ф — будесонід/формотерол; ФП/С — флютиказону пропіонат/сальметерол; pMDI — дозований інгалятор під тиском; MMAD — медіанний аеродинамічний діаметр; LABA — бета-2-агоніст тривалої дії.



Рис. 2. Відсоток відкладення центральних та периферичних легень радіоактивно міченого розчину БДП у пацієнтів з астмою

Контури легень для оцінки регіонального осадження оцінювали за допомогою сканування ^{81}mKr після вдихання 4 ін'єкцій комбінації БДП/формотерол, міченої $^{99\text{mTc}}$ ізотопом, що випромінює γ (адаптовано з Mariotti et al., 2007).

шляхів, включаючи периферичні бронхіоли. Тому ідеальна доставка ліків повинна бути спрямована як в центральні, так і периферичні дихальні шляхи.

Унікальність цієї технології полягає в тому, що завдяки використанню гідрофторалкану 134а (ГФА) як пропеленту та з додаванням відповідних співрозчинників вдалося розробити інгаляційний пристрій у вигляді розчину, а не суспензії.

У суспензійних композиціях активний препарат не розчиняється в пропеленті і тому для більш точної відтворюваності дози, суспензії перед використанням необхідно струшувати до досягнення рівномірності розподілу в каністрі. Це часто ігнорують або забувають пацієнти, і це одна з найпоширеніших помилок у щоденній практиці. Крім того, суспензійні препарати можуть вивільняти великі частки (через агрегацію мікронізованих частинок), і, загалом, лише 10–15 % загальної дози досягає провідних і нижніх дихальних шляхів. Більше того, суспензійні склади потрібно подавати з відносно

більшим діаметром отвору, щоб уникнути його блокування суспензією, що призводить до вищої швидкості та меншої тривалості шлейфу аерозолю. Через такі характеристики аерозольної хмари, координація між вдихом і приведенням в дію пристрою, часто не досягається, а це спричиняє відкладення більших частинок у ротоглотці та знижує ефективність препарату.

Розчини нівелюють всі слабкі сторони суспензій та зменшують критичні помилки при користуванні.

Порівняно з суспензійними композиціями, розчини мають переваги:

- гомогенна композиція (пацієнтам не потрібно збовтувати флакон безпосередньо перед використанням і немає занепокоєння, пов'язаного з гомогенністю зразка);
- формується хмара з нижчою швидкістю та більшою тривалістю шлейфу (доза може вдихатись протягом тривалого періоду), і це є значним прогресом у покращенні координації рук та дихання при застосуванні ДАІ;
- залишковий аерозоль більш дрібний (тобто, маса дрібних частинок на спрацьовування): МОДУЛІТ здатен виробляти аерозоль з малим розміром частинок (MMAD: 1,4 для БДП, 1,5 для формотеролу) та рівномірно розподіляти вздовж бронхіального дерева, щоб досягти периферичних дихальних шляхів.

Сцинтиграфічне дослідження (рис. 2, 3) підтвердило високе відкладення та рівномірний розподіл комбінації беклометазону дипропіонат/формотерол по всьому бронхіальному дереву, як у здорових суб'єктів ($34,08 \pm 9,30$ % відносно номінальної дози), так і у пацієнтів з астмою ($30,86 \pm 8,89$ %) та ХОЗЛ ($33,10 \pm 8,90$ %), незалежно від патологічного стану. Тому цей пристрій може задовольнити потреби - виконувати правильні маневри вдиху [11].

Оскільки надзвичайно дрібний розмір забезпечує високе відкладення в легенях, номінальну дозу беклометазону дипропіонату було знижено в 2,5 рази (з 250 мкг до 100 мкг на введення). Зниження номінальної дози БДП потенційно покращує співвідношення ефективність/безпека.

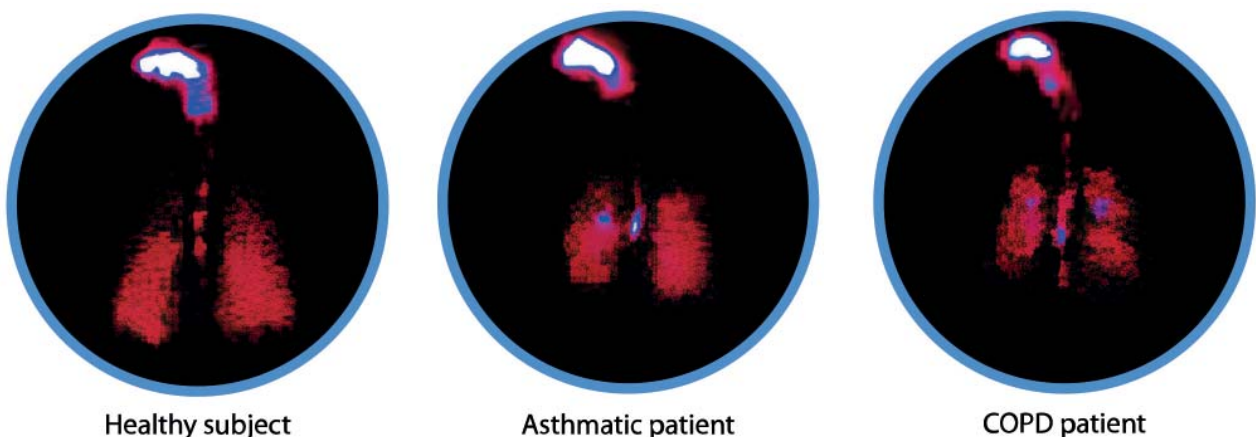


Рис. 3. Сцинтиграфічне дослідження відкладення та розподіл БДП/Ф по бронхіальному дереву у здорових суб'єктів, у пацієнтів з астмою та ХОЗЛ

Терапевтична ефективність фіксованої комбінації беклометазон/формотерол (ФОСТЕР)

Фіксовані комбінації ІКС з формотеролом вже з 2014 року пропонувались GINA для прийому за потребою, спочатку починаючи з третьої сходинки, а з 2019 — на всьому ескалаторі. В 2021 році GINA [12] запропонувала 2 окремих підходи до лікування астми, в залежності від препарату «швидкої допомоги», який застосовується за потреби для зменшення симптомів. На сьогодні переважною опцією є стратегія із застосування в якості протизапального препарату для зменшення симптомів та в режимі MART (ШЛЯХ 1) фіксованих комбінацій ІКС/формотерол.

Застосування комбінації ІКС/формотерол за потреби має під собою патофізіологічне підґрунтя: оскільки астма — це хронічний запальний процес, наявність симптомів астми вказує на його персистенцію та посилення. Призначення в якості препарату «швидкої допомоги» комбінації, що містить протизапальний компонент — інгалаційний кортикостероїд та бронхолітик швидкої дії дозволяє не тільки розширити спазмовані бронхи, а і одночасно посилити протизапальний вплив. До того ж кортикостероїди посилюють експресію β_2 -адренорецепторів і захищають їх від зниження регуляції. В свою чергу, β_2 -агоністи покращують протизапальну дію кортикостероїдів [13].

Незважаючи на те, що беклометазон і формотерол є добре відомими молекулами з доведеною ефективністю та безпекою, клінічна розробка комбінації БДП/Ф включала серію випробувань, проведених за участі понад 1500 пацієнтів, які страждають на різні рівні тяжкості астми.

Синергічна дія БДП/Ф у фіксованій комбінації вивчалась в двох дослідженнях на фармакологічних моделях алергічного запалення в легенях мишей. Взаємодія між цими препаратами оцінювалась за допомогою моделі для вивчення комбінованого ефекту субстанцій *in vivo*, *ex vivo* та *in vitro* (Bliss independence model). Аналіз ізоболограми показав, що комбінації БДП/Ф у співвідношенні 100:6 викликає синергічний ефект від низьких до високих концентрацій як в несенсибілізованих, так і в пасивно сенсибілізованих середніх бронхах.

Безпека та ефективність фіксованої комбінації БДП/Ф (ФОСТЕР) були підтверджені при різних рівнях тяжкості бронхіальної астми.

Singh D. et al. [14] досліджували переносимість високих кумулятивних доз БДП/Ф порівняно з монотерапією формотеролом та плацебо. Вони показали, що у пацієнтів з астмою, які отримували в якості базисної терапії БДП/Ф 100/6 мкг (ДАІ) 2 інгалації двічі на день протягом 4 тижнів, та десять додаткових доз БДП/Ф 100/6 мкг, 6 мкг формотерола або плацебо в 3 різні дні (14, 21 та 28 дні дослідження), зміни життєво важливих показників при застосуванні високих доз БДП/Ф та високих доз формотерола були подібними, але не клінічно значущими. Ці результати продемонстрували, що введення високих кумулятивних доз БДП/Ф на додаток до підтримуючої терапії має задовільний профіль переносимості та є, принаймні, таким же безпечним, як і введення високих доз лише формотеролу. Це спостереження, засноване на

профілі безпеки екстрамілкодисперсної комбінованої терапії, має велике значення для клінічної практики.

Що стосується ефективності екстрамілкодисперсної комбінації в реальному житті, то за останні роки було проведено кілька досліджень [1, 15].

Müller V. et al. [1] в обсерваційному дослідженні порівняв ефективність контролю астми при застосуванні екстрамілкодисперсної лікарської форми БДП/Ф (ФОСТЕР, ДАІ) з неекстрамілкодисперсними лікарськими формами — комбінаціями БУД/Ф та ФП/С у вигляді сухого порошку. В реальних умовах частка пацієнтів, які досягли контролю над астмою, була значно вищою в групі екстрамілкодисперсного БДП/Ф, ніж у групі БУД/Ф або ФП/С (57 % проти 36 %, $p = 0,031$), і це було досягнуто зі значно нижчою середньодобовою дозою ІКС.

Цікаві дані були отримані в групі курців. Відсоток пацієнтів з контрольованою астмою також був чисельно більше в групі БДП/Ф (ДАІ) (60 % проти 42 % при прийомі препаратів порівняння), що свідчить про те, що клінічна ефективність препарату ФОСТЕР зберігається також у цій специфічній когорті [1].

Це спостереження було підтверджено в більш широкому обсерваційному дослідженні (PROspective Study on asthMA control [PRISMA]) [15], яке продемонструвало, що екстрамілкодисперсна комбінація БДП/Ф, ДАІ (ФОСТЕР) була більш ефективною, ніж комбінації БУД/Ф та ФП/С з більшими частинками, у досягненні контролю астми та, відповідно, покращенні якості життя.

Варто зазначити, що екстрамілкодисперсна фіксована комбінація БДП/Ф 100/6 мкг, (ФОСТЕР) була першим зареєстрованим ДАІ для режиму MART при астмі.

1-річне дослідження з вивчення режиму MART із застосуванням БДП/Ф 100/6 мкг (ДАІ) довело подовження часу до першого важкого загострення та зниження частоти важких загострень у пацієнтів з неконтрольованою астмою при меншій потребі в курсах системних кортикостероїдів [16].

Іншим дослідженням в реальному житті (real-life) є дослідження CONTROL [17]. Його метою було оцінити рівень контролю астми в реальних умовах у дорослих пацієнтів, які приймали екстрамілкодисперсний БДП/Ф 100/6 мкг ДАІ (ФОСТЕР) в якості базисної підтримуючої терапії та за потребою (в режимі MART), в порівнянні із групою пацієнтів, які отримували таку ж базисну терапію, але за потреби приймали КДБА. Дослідження показало, що застосування БДП/Ф 100/6 мкг в режимі MART дозволяє пристосувати лікування астми до індивідуальних потреб пацієнтів залежно від тяжкості симптомів, призводить до тенденції зростання ОФВ₁, та покращення контролю над симптомами за опитувальником АСQ-7. Пацієнти зазначали легкість та зручність використання інгальатора, мали кращу прихильність до лікування (комплаєнс), що має вирішальне значення для лікування астми.

Таким чином, екстрамілкодисперсна фіксована комбінація БДП/Ф 100/6 мкг (ФОСТЕР) — це ефективна, безпечна опція для застосування як в якості протизапального препарату для зменшення симптомів, так і для застосування в режимі MART при лікуванні бронхіальної астми.

Міркування щодо прихильності пацієнта

Недостатня ефективність інгаляційної терапії може мати кілька причин, не всі з яких пов'язані з фармакологічними аспектами препаратів [5]. Клінічно важливою складовою успіху чи невдачі терапії є не лише своєчасно та правильно призначене лікування, але і фактори, які залежать від пацієнта, і клініцисти завжди повинні це враховувати. Часто простіше відреагувати на скаргу пацієнта про те, що ліки не працюють, просто виписавши рецепт на вищу дозу або інші ліки, ніж виявити та виправити ці фактори. Наприклад, пацієнти, які не можуть відчувати ефективність ліків, більш схильні до недотримання режиму, особливо щодо ІКС, оскільки, на відміну від бронходилаторів швидкої дії, вони не можуть відразу відчувати покращення дихання. Це може пояснити, чому пацієнти іноді зловживають бронходилаторами. А наявність швидкодіючого бронходилатора формотеролу в комбінації БДП/Ф (ФОСТЕР) може сприяти покращенню прихильності, оскільки пацієнти охочіше приймають лікування, яке забезпечує негайне полегшення (Partridge et al., 2006; Haahtela et al., 2006).

Ще одним аспектом, який може вплинути на прихильність до терапії, є уподобання пацієнта. Дослідження, спрямоване на оцінку сприйняття пацієнтів при переході від фреоновміщуючого до нового гідрофторалканового ДАІ, продемонструвало, що ГФА ДАІ був першим вибором пацієнтів з урахуванням минулого досвіду (Hartung et al., 2002).

ДАІ з платформою Модуліт, можуть бути корисними для пацієнтів, що мають складнощі при користуванні звичайним ДАІ. Менша швидкість хмаринки і більша тривалість шлейфу можуть полегшити координацію рук і дихання, тим самим покращуючи здатність пацієнта правильно використовувати пристрій, а рецептура розчину усуває необхідність струшувати пристрій перед інгаляцією (що є обов'язковим для суспензій і часто не береться до уваги пацієнтами, що призводить до доставки змінної дози).

Крім того, на відміну від інших суспензій ДАІ, комбінація БДП/Ф не вимагає зменшення терапевтичної дози при застосуванні зі спейсером. Використання спейсера призводить до незначного збільшення відкладення в легенях, про що свідчить пік концентрації препарату в плазмі крові, без суттєвої різниці у 24-годинному системному впливі активного метаболіту БДП (Б-17-МП) або формотеролу (Poli et al., 2007; рис. 4).

ФОСТЕР ДАІ демонструє ще деякі клінічні переваги, які можуть бути пов'язані з властивостями рецептури екстремалкодисперсного розчину:

- в той час як більш висока прихильність до терапії очікується для всіх фіксованих комбінацій через зручність одного інгалятора замість двох, БДП/Ф є першою комбінацією, яка продемонструвала значне покращення складових контролю астми порівняно з окремими інгаляторами (Bonnet-Gonod et al., 2006; Fabbri et al., 2008).
- знижена доза БДП (внаслідок покращеної доставки препарату) дозволяє використовувати нижчі дози ІКС з відповідними перевагами у безпеці препарату та прихильності пацієнта до терапії. Клінічні ефекти ІКС очевидні навіть при низьких дозах, оскільки крива «доза-відповідь» крута для низьких доз і швидко вирівнюється, тоді як системні побічні ефекти залежать від дози. Профіль безпеки комбінації БДП/Ф покращується, про що свідчить нижчий системний вплив В-17-МП, який потенційно відповідає за системні побічні ефекти.

Однією з причин поганої прихильності до лікування ІКС є те, що пацієнти стурбовані побічними ефектами ІКС (Rubin, 2004). Нижча експозиція стероїдів, продемонстрована для 24-годинного рівня кортизолу в сироватці крові у дослідженні фармакокінетики та для ранкового рівня кортизолу в сироватці крові у 6-місячному дослідженні для цієї лікарської форми, може покращити прихильність пацієнтів до лікування ІКС вміщувачими препаратами.

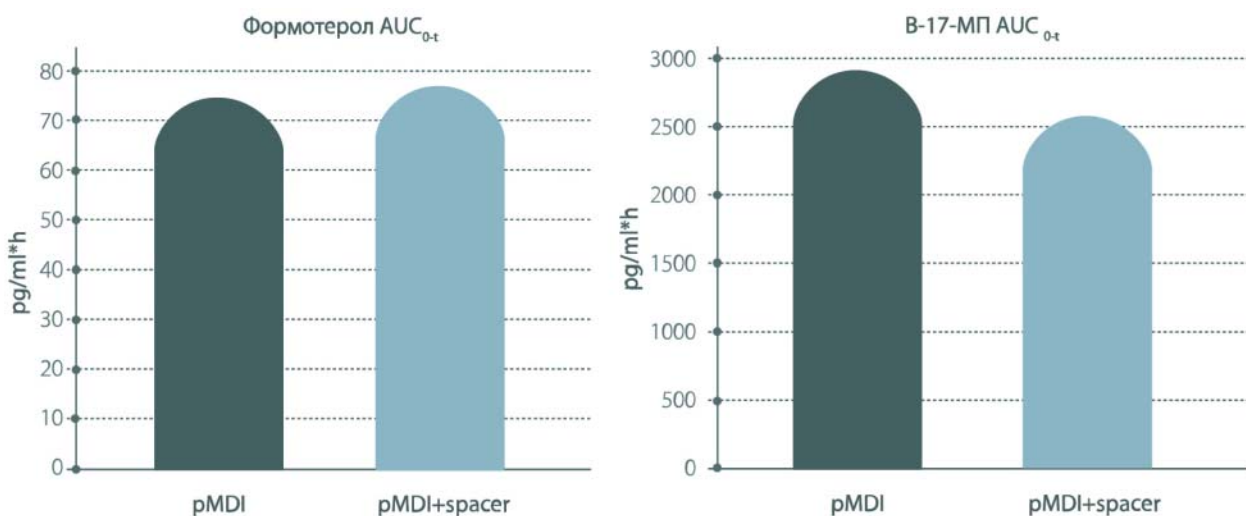


Рис. 4. Площа під кривою від часу 0 до останнього виявленого значення концентрації препарату (AUC_{0-t}) для беклометазону-17-монопропіонату (Б-17-МП) та формотеролу після 4 інгаляцій БДП/Ф 100/6 мкг, зі стандартним приводом (pMDI) або стандартним приводом з Aerochamber Plus (pMDI + спейсер). Адаптовано з Poli et al., 2007.

Скорочення: БДП/Ф — беклометазону дипропіонат/формотерол; pMDI — дозований інгалятор під тиском.

Разом з уповільненою швидкістю шлейфу та зменшеним розміром частинок препарату, що виділяється, перевагою є також нижча номінальна доза БДП у комбінації БДП/Ф, що призводить до зменшення кількості препарату, що осідає в ротоглотці внаслідок інерційного впливу, тим самим зменшуючи місцеві побічні ефекти, такі як осиплість голосу, дисфонія та кандидоз (Roland et al, 2004).

Для результатів, орієнтованих на пацієнта, клінічно важливе місце посідає покращення якості життя (оцінене за шкалою опитувальника якості життя при астмі), яке спостерігалось після 1 року лікування екстрамілкодисперсним БДП порівняно з еквівалентними (подвійними) дозами БДП з більшими частинками. Загальноприйняті клінічні показники легеневої функції та контролю астми були подібними у двох групах (Juniper et al, 2002).

Висновок

1. Бронхообструктивні захворювання є одними з найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі, і вони характеризуються різним ступенем хронічного запалення та обструкції дихальних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА

- Müller V, Gálffy 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 extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40. PMID: 21762500; PMCID: PMC3149024.
- Global initiative for asthma, revised 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
- Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126. PMID: 19209268; PMCID: PMC2621423.
- Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 2018;19(1):10.
- Scichilone N, Benfante A, Morandi L, et al. Impact of extrafine formulations of inhaled corticosteroids/long-acting beta-2 agonist combinations on patient-related outcomes in asthma and COPD. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:153–162
- Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
- Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, et al. Study Group. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3359–3368. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.035.
- The role of small airways in obstructive airway diseases P-R. *Burgel European Respiratory Review.* 2011;1(19):023–033; DOI: 10.1183/09059180.00010410.
- Braido F, Scichilone N, Lavorini F, et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):37. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2. Erratum in: *World Allergy Organ J.* 2022 Jan 13;15(2):100596. PMID: 27800118; PMCID: PMC5084415.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001;5:1–149.
- De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of БДП/Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(3):137–148. doi: 10.1089/jamp.2009.0772. PMID: 20109122; PMCID: PMC3123836. doi: 10.1089/jamp.2009.0772
- Global initiative for asthma, revised 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2021-V2-WMSA.pdf>
- Calzetta et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate synergistically interact in hyperresponsive medium bronchi and small airways. *Respiratory Research.* 2018;19:65. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0770-7>
- Singh D, Piccinno A, Borrill Z, et al. Tolerability of high cumulative doses of the HFA modulate beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(3):551–557
- Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. PRISMA (PRospective Study on asthma control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106(2):205–214.

- Незважаючи на більш глибоке розуміння патофізіологічних механізмів, епідеміологічні спостереження показують, що значна частина пацієнтів з астмою та ХОЗЛ мають неоптимальний (або відсутній) контроль над своїми захворюваннями.
- Неможливість дістатися до периферичних дихальних шляхів (дисфункція яких доведена при астмі та ХОЗЛ) і лікувати їх може сприяти неефективності інгаляційної терапії, тому вони визначені як фармакологічна мішень при цих клінічних станах.
- Нещодавня поява інгаляційних екстрамілкодисперсних лікарських форм дозволяє більш рівномірно розподілити діючу речовину по всьому респіраторному дереву, включаючи периферичні дихальні шляхи. Ці лікарські форми є більш ефективними і вимагають нижчої номінальної дози для досягнення такого ж ефекту на функцію легенів і симптоми порівняно з еквівалентними дозами неекстрамілкодисперсних лікарських форм.
- ФОСТЕР, екстрамілкодисперсна фіксована комбінація БДП/Ф ДАІ з технологією МОДУЛІТ, є одним із таких ефективних та з добрим профілем безпеки препаратом. Сьогодні він доступний для лікування астми та ХОЗЛ в Україні і рекомендується до застосування як в режимі комбінації ІКС/ТДБА, так і в режимі MART.

REFERENCES

- Müller V, Gálffy 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 extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011;11:40. doi: 10.1186/1471-2466-11-40. PMID: 21762500; PMCID: PMC3149024.
- Global initiative for asthma, revised 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
- Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):855–864. doi: 10.2147/tcrm.s3126. PMID: 19209268; PMCID: PMC2621423.
- Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 2018;19(1):10.
- Scichilone N, Benfante A, Morandi L, et al. Impact of extrafine formulations of inhaled corticosteroids/long-acting beta-2 agonist combinations on patient-related outcomes in asthma and COPD. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:153–162
- Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
- Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, et al. Study Group. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3359–3368. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.035.
- The role of small airways in obstructive airway diseases P-R. *Burgel European Respiratory Review.* 2011;1(19):023–033; DOI: 10.1183/09059180.00010410.
- Braido F, Scichilone N, Lavorini F, et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):37. doi: 10.1186/s40413-016-0123-2. Erratum in: *World Allergy Organ J.* 2022 Jan 13;15(2):100596. PMID: 27800118; PMCID: PMC5084415.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess.* 2001;5:1–149.
- De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of БДП/Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010;23(3):137–148. doi: 10.1089/jamp.2009.0772. PMID: 20109122; PMCID: PMC3123836. doi: 10.1089/jamp.2009.0772
- Global initiative for asthma, revised 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2021-V2-WMSA.pdf>
- Calzetta et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate synergistically interact in hyperresponsive medium bronchi and small airways. *Respiratory Research.* 2018;19:65. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0770-7>
- Singh D, Piccinno A, Borrill Z, et al. Tolerability of high cumulative doses of the HFA modulate beclomethasone dipropionate/formoterol combination inhaler in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(3):551–557
- Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. PRISMA (PRospective Study on asthma control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106(2):205–214.

-
16. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:23–31.
 17. Dębowski T, Marko M, Rogala B, et al. Improvement of asthma control in adult patients using extrafine inhaled beclomethasone/formoterol fixed combination as maintenance therapy as well as maintenance and reliever therapy — CONTROL study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2024;84:102272. doi: 10.1016/j.pupt.2023.102272. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38036258.
 16. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:23–31.
 17. Dębowski T, Marko M, Rogala B, et al. Improvement of asthma control in adult patients using extrafine inhaled beclomethasone/formoterol fixed combination as maintenance therapy as well as maintenance and reliever therapy — CONTROL study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2024;84:102272. doi: 10.1016/j.pupt.2023.102272. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38036258.
-