

Т. В. Константинович
МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ ТА ВИБОРУ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ СЕРЕДНЬОТЯЖКОЇ ТА ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ: У ФОКУСІ ДОСЛІДЖЕННЯ MASTER II

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

МОДЕЛЮВАННЯ ВПЛИВУ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦІЄНТІВ ТА ВИБОРУ СХЕМ ЛІКУВАННЯ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ СЕРЕДНЬОТЯЖКОЇ ТА ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ: У ФОКУСІ ДОСЛІДЖЕННЯ MASTER II

Т. В. Константинович

Резюме

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні бронхіальної астми (БА), вона являє собою значну проблему для системи охорони здоров'я і суспільства через втрату працездатності. Крім того реально збільшуються витрати на лікування, оскільки будучи хронічним захворюванням, БА потребує тривалого, іноді протягом усього життя, лікування.

Тому оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми з метою досягнення контролю та його тривалого утримання є провідною задачею сучасної охорони здоров'я, пацієнтів та лікарів усього світу, в тому числі і в Україні.

У статті представлені результати дослідження MASTER II, метою якого була оцінка впливу міжіндивідуальних основних відмінностей пацієнтів на ризик загострень та ефективність лікування хворих, які отримували регулярні підтримуючі дози інгаляційний глюкокортикостероїдів (і-ГКС) — флутиказону пропіонат або фіксовані комбінації інгаляційних глюкокортикостероїдів з тривалодіючими бета-2-агоністами (і-ГКС/ТДБА) — флутиказону пропіонат/сальметерол та будесонід/формотерол на основі моделі, розробленої в ході досліджень фази III/IV у пацієнтів з середньотяжкою та важкою БА. Були змодельовані 8 сценаріїв, які вивчали ефективність лікування різними схемами базисної терапії, кінцевою точкою якого була кумулятивна частота загострень астми із включенням рандомізованого дизайну та реальних умов.

Дослідження MASTER II показало, що застосування в базисній терапії фіксованої комбінації флутиказону пропіонату/сальметеролу забезпечило більш виражене зниження (на 10 %) ризику виникнення загострень через 12 місяців терапії порівняно з застосуванням будесоніду/формотеролу ($p < 0,01$), незалежно від базових характеристик хворих.

Ключові слова: бронхіальна астма, ризик загострень, моделювання, дослідження MASTER II.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(2):22–29.

Константинович Тетяна Володимирівна
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Доктор медичних наук, професор
Адреса: м. Вінниця, 21030, вул. Келецька, 99/83
Тел. + 38 (096) 390 87 64, tvkonstantinovich@yahoo.com

MODELLING THE INFLUENCE OF PATIENT'S CHARACTERISTICS AND TREATMENT REGIMENS ON THE RISK OF MODERATE AND SEVERE EXACERBATIONS OF ASTHMA: FOCUS ON MASTER II STUDY

T. V. Konstantinovich

Abstract

Despite a significant progress in management of asthma this disease remains a significant problem for healthcare system and society because of disability. Besides, treatment costs really increases, since, being a chronic condition, asthma requires prolonged, sometimes life-long treatment.

Eventually, optimization of diagnosing and management aimed on establishing and keeping asthma control, is a leading task for current healthcare system, patients and physicians in the whole world, including Ukraine.

This review presents the results of MASTER II trial, which followed the aim to evaluate the influence of major individual characteristics of patients on the risk of exacerbation and effectiveness of treatment in patients on maintenance treatment with inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) or inhaled corticosteroid/beta-agonist fixed dose combination (fluticasone propionate or budesonide/formoterol) based on the model, which was developed during phase III/IV in moderate to severe asthma patients. There were modelled 8 scenarios to study the effectiveness of different regimens of asthma maintenance therapy with cumulative exacerbation rate as an endpoint both under randomized trial design and real-life conditions.

MASTER II study has demonstrated that maintenance therapy using fluticasone/salmeterol fixed dose combination resulted in more significant (10 %) decrease of exacerbation risk comparing with budesonide/formoterol ($p < 0,01$), regardless of baseline patient's characteristics.

Key words: bronchial asthma, risk of exacerbations, modeling, MASTER II study.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(2):22–29.

Tetyana V. Konstantynovych
Vinnytsia Pirogov Memorial Medical University,
Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine
Doctor of medical sciences, professor
Address for correspondence: Vinnytsya, 21030, Keletska str., 99/83
Phone number + 38 (096) 390 87 64, tvkonstantinovich@yahoo.com

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є досить поширеним захворюванням в популяції. На сьогодні на БА страждає близько 300 млн людей в усьому світі, і ця чисельність прогресивно зростає внаслідок наявності та активного впровадження сучасних методів діагностики, що дозволяє запідозрити це захворювання та виявити його на ранніх стадіях. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні астми, вона являє собою значну проблему для системи охорони здоров'я і суспільства через втрату працездатності. Крім того

реально збільшуються витрати на лікування, оскільки будучи хронічним захворюванням, БА потребує тривалого, іноді протягом усього життя, лікування.

Важливим є той факт, що БА залишається причиною великої кількості смертей в усьому світі, у тому числі серед молоді. Причина смертності в зв'язку з БА маскується ускладненнями астми, наявністю супутніх захворювань, ефектами побічної дії ліків. Майже 96 % смертей від астми припадає на країни з низьким і середнім доходом. Близько 1/2 пацієнтів з БА не можуть досягти або утримати контроль БА. Причини цього явища вивчаються і серед них: невисока прихильність до лікування, переоцінювання або недооцінювання симптомів хворими, що негативно впливає на лікування та контроль БА [1].

© Константинович Т. В., 2024

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-22-29

Тому оптимізація діагностики та лікування БА з метою досягнення контролю та його тривалого утримання є провідною задачею сучасної охорони здоров'я, пацієнтів та лікарів усього світу, в тому числі і в Україні.

Мета

На підставі моделювання впливу клінічних характеристик пацієнтів та вибору схем лікування на ризик розвитку загострень у хворих із середньотяжкою та тяжкою БА оцінити ефективність та переваги використання різних схем базисної терапії (серед яких монотерапія флютиказоном пропіонатом або поєднана терапія флютиказоном пропіонатом/сальметеролом або будесонідом/формотеролом).

Результати та обговорення

Основними регуляторними державними документами з ведення хворих на БА є діючий Наказ МОЗ України № 868 від 09.10.2013 та розроблений на його підставі «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на бронхіальну астму» [2]. В 2020 році на підставі нових світових та державних наукових даних, рекомендацій GINA, в Україні введений оновлений інструктивний документ щодо курації хворих на астму «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма» [1]. Крім того, вже протягом 30 років міжнародним угоджувальним документом є Глобальна Ініціатива з Бронхіальної астми (GINA), остання оновлена версія якої за 2023 р. доступна для використання [3].

Згідно цих документів, контроль БА, його досягнення та тривале утримання є основною задачею ведення пацієнтів.

Рекомендації щодо лікування БА були суттєво оновлені у 2021 році [4]. Тепер схема лікування для дорослих і підлітків містить варіанти лікування відповідно до двох «треків», причому ключовою відмінністю між «треками» є засіб, що використовується з метою полегшення симптомів: це низькі дози ІКС-формотеролу для першого треку або КДБА відповідно для другого. Вказується, що використання інгаляційних глюкокортикостероїдів (і-ГКС), як самостійно, так і у фіксованій комбінації із тривало діючими бета-2 агоністами (ТДБА) — є обов'язковим в базисному лікуванні БА.

Контроль БА можна розглядати з двох ракурсів. Перший (швидкий, поверхневий) — це швидка відповідь захворювання на лікування, яка полягає у полегшенні стану пацієнта внаслідок реального зменшення (а в ідеалі — відсутності) денних та нічних симптомів захворювання, що відповідно призводить до відсутності нічних пробуджень, покращення повсякденної активності, мінімальної потреби (а в ідеалі — повної відсутності залежності) від швидкопомічних засобів (сульбутамолу) протягом доби. Другий (відстрочений, глибинний) — визначається як зменшення ризиків небажаних наслідків від астми, якими є загострення БА (в тому числі важкі, киснезалежні, що вимагають лікування у відділеннях інтенсивної терапії та пов'язані із призначенням антибіотиків, системних стероїдів, вентиляції легень), стійка втрата працездатності через ускладнення БА та прогресуючої

легеневої недостатності внаслідок прогресування обмеження повітряного потоку та ремоделювання дихальних шляхів, великої кількості побічних дій ліків, летальність від цього захворювання.

Регулярне застосування ІКС є ключовим у досягненні пацієнтами контролю астми завдяки своїй ролі у лікуванні запалення, що лежить в основі захворювання [5, 6, 7, 8].

На тлі прийому терапії, що містить і-ГКС, спостерігаються зміни наслідків, до яких призводить БА. Так, в першу чергу, на фоні регулярного використання і-ГКС вже протягом першого місяця у хворих відбувається зменшення нічних симптомів та пробуджень, покращується нічний сон, через 2–4 місяці — відбувається реальне покращення прохідності дихальних шляхів, що відображається поліпшенням ранкових значень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та пікової швидкості видиху (ПШВ), після шостого тижня лікування зменшуються денні симптоми та через 11–12 місяці — залежність від використання коротко діючих бета-2-агоністів. Через 1,5 роки регулярного базисного використання і-ГКС — гіперреактивність дихальних шляхів, а відповідно і запальний процес в них, зменшується до такого рівня, що може зрівнятися із фізіологічною, або кращою для даного конкретного пацієнта.

Вибір же препарату, що містить і-ГКС, є вирішальним, оскільки він може вплинути на наслідки астми у довгостроковій перспективі [10].

З цього приводу доцільно привести результати однорічного, стратифікованого, рандомізованого, подвійного сліпого дослідження GOAL з паралельними групами (n = 3421 рандомізованих) за участю пацієнтів (від ≥ 12 до < 80 років) з персистуючою астмою, які отримували Сальметерол/Флютиказону пропіонат — С/ФП (50 /100 мкг двічі на добу) і С/ФП (50/250 мкг двічі на добу) до максимум С/ФП (50/500 мкг двічі на добу) або монотерапію ФП (лише і-ГКС, 100 мкг двічі на добу) і ФП (лише і-ГКС, 250 мкг двічі на добу) до максимум ФП (лише і-ГКС, 500 мкг двічі на добу) [11].

На рис. 1 показані основні результати клінічного дослідження GOAL, провідним висновком якого було те, що застосування фіксованої комбінації сальметерол/

Середня частка днів без прийому препарату для полегшення симптомів (зведені дані по групах)

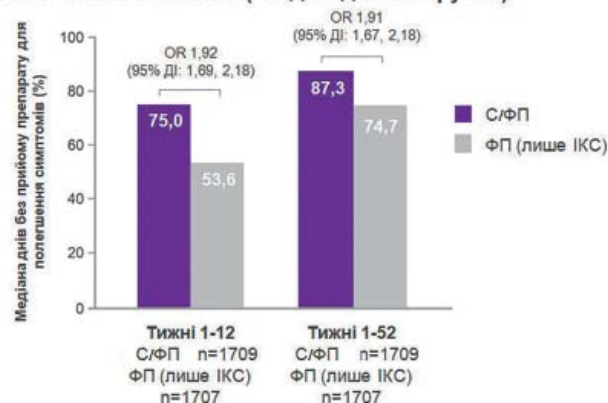


Рис. 1. Порівняльна характеристика сальметеролу/флютиказону пропіонату та флютиказону пропіонату у базисному лікуванні хворих БА [12, 13]



Рис. 2. Клінічні докази порівняно з моделюванням

флютиказон пропіонат двічі на добу в довготривалій базисній терапії хворих на БА сприяє досягненню та підтриманню контролю астми. Так, 4 з 5 пацієнтів з астмою, які досягли контролю за допомогою фіксованої комбінації сальметерол/флютиказону пропіонат, продовжували утримувати його протягом 1 року. При цьому хворі відмовились від використання швидкодіючого препарату салбутамолу як мінімум протягом 6 днів на тиждень [12, 13, 11]. Кожен 2-й пацієнт досяг контролю БА вже на 2-му тижні терапії препаратом сальметерол/флютиказону пропіонат в низьких дозах. Серед цих пацієнтів було 78 % стероїд-наївних хворих, 75 % хворих, які попередньо приймали низькі дози і-ГКС та 62 % хворих, які попередньо лікували астму середніми добовими дозами і-ГКС. Загалом, як показало дослідження GOAL, 71 % пацієнтів змогли досягти задовільного рівню контролю БА наприкінці року лікування фіксованою комбінацією сальметерол/флютиказону пропіонат [12].

Як ми бачимо, результати клінічного дослідження GOAL, яке було проведено на початку 2000 рр. вперше показали, що досягнення контролю при БА можливе і ця можливість полягає у тривалому регулярному базисному застосуванні фіксованої комбінації і-ГКС флютиказону пропіонату та тривало діючого бета-2-агоніста сальметеролу. На підставі даних дослідження GOAL з 2006 р. радикально була змінена основна мета ведення хворих на БА, яка була спрямована на досягнення та утримання контролю над астмою [14]. В центрі уваги дослідників і лікарів опинились ліки І лінії, якими стали фіксовані комбінації і-ГКС з пролонгованими бронхолітиками.

Клінічні докази, отримані в результаті біологічних спостережень, не дозволяють заповнити всі відповідні прогалини в знаннях [15]. Так, результати рандоміза-

них клінічних досліджень є досить обмеженими в своїх кінцевих клінічних точках і зазвичай не дозволяють вивчити всі потенційні наслідки стратегій лікування захворювань, які включають різні практичні аспекти, інтервали часу, специфічні когорти пацієнтів у групах ризику. З іншого боку, методика моделювання очікуваних наслідків постає методом отримання доказів і визнається Європейською агенцією лікарських засобів (EMA) та Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) як науковий метод, який дозволяє з наукової точки зору довести та обґрунтувати переваги використання однієї схеми терапії захворювання над іншою за умов їх високої клінічної ефективності та безпечності при ізольованому використанні (рис. 2) [16, 17].

З цього приводу цікавими є результати досліджень MASTER (моделювання відповіді на лікування астми абревіатура від Modelling Asthma Treatment Responses), які мали на меті виявити нові можливості для персоналізації втручання у дорослих із середньотяжкою або тяжкою БА, використовуючи моделі «препарат-захворювання» на основі високоякісних даних клінічних досліджень [18].

Ключовими цілями досліджень MASTER були: оптимізація лікування хворих на БА, поліпшення контролю захворювання астми, зниження ризику загострень та мінімізація використання швидкодіючих препаратів для зняття гострих симптомів.

Дослідження MASTER проводилось протягом 2022–2023 рр. в 2 етапи. Етап I (дослідження MASTER I) — передбачав вивчення питання яким чином базові характеристики пацієнтів, хворих на БА на початковому рівні впливають на ризик виникнення загострень [18]. MASTER I вивчав зв'язок між базовими характеристиками пацієнтів та ризиком розвитку загострень БА. В ньому передба-



Рис. 3. Моделювання ймовірності ризику загострень БА залежно від базових характеристик хворих [18]

чалось, що негайний ризик розвитку загострень зростає відповідно до деяких параметрів, серед яких нутритивний статус, рівень ініціального контролю БА, стан функції зовнішнього дихання (ФЗД), статус паління, стать хворих. Результати моделювання на етапі MASTER I представлені на рис. 3.

Дослідженням MASTER I передбачалась пряма залежність зростання ризику загострень БА у пацієнтів із ожирінням (у середньому на 2,79 %), при низькому похідному рівні контролю за анкетною АСQ-5 (на 20,7 %), у пацієнтів, що палять або палили (на 51,0 %), у жінок (на 32,7 %) та при знижених показниках ОФВ₁ (на 0,83 %).

Етап II (дослідження MASTER II) — було проведено з метою визначити, як вибір препарату для базисного лікування БА, що містить і-ГКС впливає на частоту загострень захворювання за наявності різних базових характеристик пацієнтів [10].

Дизайн дослідження MASTER II представлений на рис. 4.

Був проведений ретроспективний аналіз вже проведених попередньо 9 рандомізованих клінічних досліджень, в які було залучено 16 282 пацієнти з діагнозом БА середньотяжкого та тяжкого ступенів. Критеріями включення були дорослі хворі старші 18 років, різної статі, в яких була проведена оцінка похідного стану контролю за анкетною АСQ-5, які отримували різні схеми базисної терапії БА (монотерапію флютиказоном пропіонатом, поєднану комбінацію флютиказону пропіонату/сальметеролу, поєднану комбінацію будесоніду/формотеролу) та тривалістю лікування не менше 6 місяців. Акцент ставився на встановленні частоти реальних загострень БА протягом терміну лікування.

Вихідні характеристики були відібрані випадковим чином у 1500 пацієнтів із об'єднаної дорослої популяції (n = 16 282). Для цього аналізу передбачалося, що пацієнти пройшли період відмивання від препаратів, які могли б вплинути на результати дослідження, перед початком втручання.

Оцінювалися призначені методи лікування по трьох напрямках:

1. Вплив флютиказону пропіонату/сальметеролу у дозуваннях 100/50, 250/50 і 500/50 мкг двічі на добу згідно важкості БА;
2. Вплив будесоніду/формотеролу у дозуваннях 100/6, 200/6, 400/12, 160/4,5 і 320 9 мкг двічі на добу згідно важкості БА;
3. Вплив монотерапії флютиказоном пропіонатом у дозуваннях 100, 250 і 500 мкг двічі на добу згідно важкості БА.

При цьому штучно були змодельовані 8 сценаріїв (випадків), які дали змогу практично оцінити кінцеві точки дослідження та зробити висновки про переваги тієї або іншої схеми базисної терапії БА. Серед них виділялися наступні:

Випадок 1: різний контроль симптомів на початковому рівні (АСQ-5).

Випадок 2: різний індекс маси тіла на початковому рівні.

Випадок 3: різні статі.

Випадок 4: різна функція легень на початковому рівні, визначена за ОФВ₁.

Випадок 5: різні звички тютюнопаління на початковому рівні.

Випадок 6: початок лікування у різні пори року.

Випадок 7: зміна терапії через 4–6 місяців після початку лікування.

Випадок 8: перехід від монотерапії ІКС до комбінованої терапії; на комбіновану терапію переходили лише пацієнти, які не досягли контролю симптомів через 3 місяці після початку лікування.

Аналізу підлягали дані лікування протягом 1 року, за винятком сценарію сезонного впливу, який мав тривалість 6 місяців.

Обмеженнями щодо аналізу в дослідженні MASTER II були: різниця в дизайні досліджень/кінцевих точок і припущеннях щодо репрезентативності даних моделі, точ-



Рис. 4. Дизайн дослідження MASTER II [10, 18]



Рис. 5. Зниження ризику загострень залежно від схеми базисного лікування та базових характеристик хворих [Singh D, et al. Adv Ther 2023; epub ahead of print. doi:10.1007/s12325-023-02590-2]

ності оцінок параметрів, мінімальному впливі зміни експозиції ІКС в легенях на ризик загострень, правильному використанні доставкового пристрою, відсутності групи плацебо або виключення, достатності 12-місячного терміну проведення дослідження, доцільності 500 повторів дослідження та стабільно висока прихильність до лікування [10].

Застосування в базисній терапії фіксованої комбінації флютиказону пропіонату/сальметеролу забезпечило

більш виражене зниження (на 10 %) ризику виникнення загострень через 12 місяців терапії порівняно з застосуванням будесоніду/формотеролу (p < 0,01), незалежно від базових характеристик [10]

Результати моделювання сценарію (випадку) «Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА» з урахуванням вихідного значення ФЗД за показником вихідного ОФВ₁ представлено на рис. 6. Дослідження показало, що застосування фіксованої комбінації флюти-

Кумулятивна частота загострень протягом 1 року



Рис. 6. Вплив різних схем базисної терапії на ризик загострень БА з урахуванням вихідного рівня ОФВ₁ [10]

Кумулятивна частота загострень протягом 1 року



Рис. 7. Вплив різних схем базисної терапії на ризик загострень БА з урахуванням вихідного рівня контролю за анкетною АСQ-5 [10]

Кумулятивна частота загострень протягом 1 року

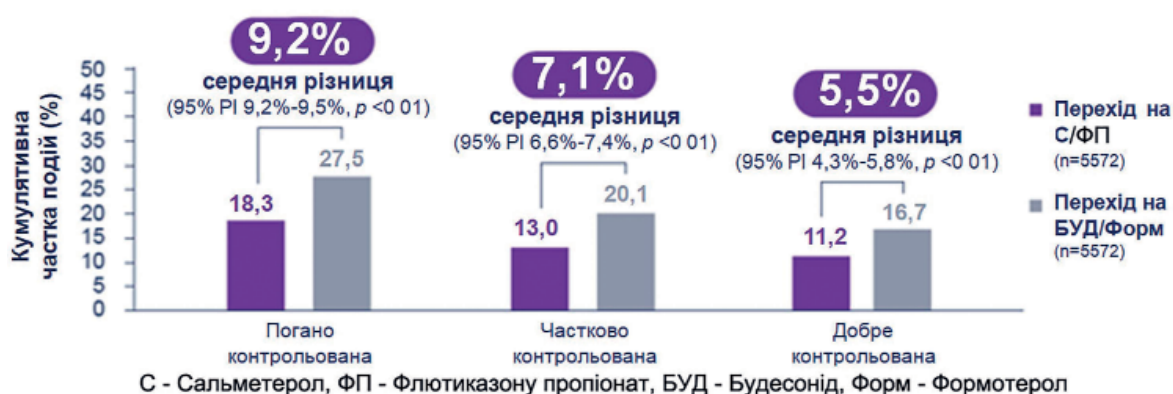


Рис. 8. Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА при переході з монотерапії флютиказоном пропіонатом на фіксовану комбінацію [10]

казону пропіонату/сальметеролу зменшує ризик виникнення загострень порівняно з застосуванням фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу в усіх групах хворих незалежно від вихідного рівня ОФВ₁. Ця різниця є більш суттєвою і складає 14,7 % для хворих, у яких ОФВ₁ був меншим 50 % від належного значення. При значенні ОФВ₁ в межах 50–80 % та більше 80 % від належного перевага флютиказону/сальметеролу над будесонідом/формотеролом відповідно склала 12,8 та 10,5 %.

Результати моделювання сценарію (випадку) «Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА» з урахуванням значення вихідного рівня контролю за анкету ACQ-5 представлено на рис. 7.

Було показано (рис. 7), що застосування фіксованої комбінації флютиказону пропіонату/сальметеролу призводить до значно нижчого ризику виникнення загострень, ніж застосування альтернативної схеми із фіксованою комбінацією будесоніду/формотеролу, незалежно від початкового рівня контролю астми, що оцінювалось за ACQ-5 ($p < 0,01$). Це спостерігалось в усіх трьох групах за ACQ-5 незалежно від вихідного значення (значуще зниження до 13 %, $p < 0,01$). Різниця була більш суттєвою і складала 13 % при погано контрольованій астмі, менш суттєвою і складала 8,3 % при добре контрольованій БА.

Результати моделювання сценарію (випадку) «Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА» при переході з монотерапії флютиказоном пропіонатом на фіксовану комбінацію представлено на рис. 8. Було встановлено, що перехід з монотерапії флютиказоном пропіонатом на терапію фіксованою комбінацією флютиказоном пропіонатом/сальметеролом зменшив ризик виникнення загострень порівняно з переходом на фіксовану комбінацію будесоніду/формотеролом. При цьому перевага була більш суттєвою і склала 9,2 % на користь флютиказону пропіонату/сальметеролу у разі поганого контролю БА і менш суттєвою і склала 7,1 % при частковому контролі та 5,5 % при добре контрольованій астмі відповідно.

Моделювання сценарію (випадку) «Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА залежно від статі та сезону початку терапії» показало наступне (рис. 9).

Як видно на рис. 9, порівняно з фіксованою комбінацією будесоніду/формотеролу, базисне тривале застосування фіксованої комбінації флютиказону пропіонату вірогідно зменшило ризик виникнення загострень у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі (значущі зниження на 10,5 % та 13 %, відповідно, обидва $p < 0,01$) та у пацієнтів, які почали лікування незалежно від сезону року (значущі зниження на 7,9 та 5,5 %, відповідно, оби-

Кумулятивна частота загострень



Рис. 9. Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА залежно від статі та сезону початку терапії [10]

Кумулятивна частота загострень



Рис. 10. Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА залежно нутрітивного статусу (ожиріння) та статусу тютюнопаління [10]

два $p < 0,01$). Кумулятивна частота загострень БА знижувалась суттєвіше для пацієнтів жіночої статі та для тих хворих, які розпочали лікування осінній сезон.

Моделювання сценарію (випадку) «Вплив схеми лікування на ризик виникнення загострень БА залежно нутрітивного статусу (ожиріння) та статусу тютюнопаління» показало, що порівняно з будесонідом/формотеролом, застосування фіксованої комбінації флютиказону пропіонату/сальметеролу зменшило ризик виникнення загострень як у колишніх, так і у теперішніх курців (значущі зниження на 13,4 та 15,1 %, відповідно, обидва $p < 0,01$) та у пацієнтів з ожирінням при індексі маси тіла (ІМТ) ≥ 30 kg/m^2 (значущі зниження до 15,6 %, $p < 0,01$) (рис. 10).

Отже, враховуючи вище наведене, дослідження з використанням методики моделювання клінічних ситуацій дало змогу встановити переваги регулярного базисного використання фіксованої комбінації флютиказону пропіонату/сальметеролу над фіксованою комбінацією будесоніду/формотеролу та над монотерапією флютиказоном пропіонатом в плані вірогідного зниження ризи-

ків виникнення загострень БА. Це можна пояснити особливостями молекул, які складають діючу речовину у фіксованих комбінаціях та в монотерапії (рис. 11).

Відомо, що час знаходження препарату в легенях та бронхах корелює з тривалістю дії та частотою прийому і-ГКС. При цьому флютиказону пропіонат має більш стійкий зв'язок з рецепторами завдяки більш високій афінності та селективності до них (1775 для флютиказону проти 935 для будесоніду), що виражається в забезпеченні більш топічній, інтенсивній та тривалій протизапальної активності в лікуванні загострення при БА. Крім того, протизапальний ефект флютиказону пропіонату посилюється завдяки ефекту синергії при наявності у складі молекули тривало діючого бронхолітика сальметеролу, який не лише забезпечує тривалий бронходилатуючий ефект, але й стимулює ГКС-рецептори до зв'язування з і-ГКС. Тому переваги флютиказону пропіонату/сальметеролу над будесонідом/формотеролом в регулярній базисній терапії БА в фокусі вірогідного зниження частоти загострень захворювання очевидні.

Афінність до глюкокортикоїдних рецепторів ІКС, що найбільш широко застосовуються



Рис. 11. Порівняльна характеристика афінності і-ГКС, що найбільш широко застосовуються [19]

Висновки

- Метод моделювання клінічних сценаріїв є відносно новим в пульмонології та перспективним з точки зору більш детального та багатофакторного аналізу ефективності різних схем використання лікарських засобів у лікуванні БА та інших захворювань.
- Вибір препарату, що містить і-ГКС, є вирішальним, оскільки він може вплинути на наслідки астми у довготривалій перспективі.
- Фіксована комбінація флютиказону пропіонату/сальметеролу в регулярному базисному лікуванні хворих на БА забезпечує стійкий контроль симптомів і зменшує ризик виникнення загострень.
- 4 із 5 пацієнтів з астмою, які досягли контролю за допомогою флютиказону пропіонату/сальметеролу, продовжували утримувати його протягом 1 року.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Національна академія медичних наук України, Київ, 2020; 128 с.
2. Наказ № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» Available at: https://zakononline.com.ua/documents/show/12588___540743
3. GINA 2023. Global strategy for asthma management and prevention. 2023 Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
4. GINA, 2021. Global strategy for asthma management and prevention. 2021 Available at: <https://ginasthma.org/2021-gina-main-report/>
5. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2023. Available at: <https://www.ginasthma.org>
6. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002;57:309–316;
7. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720–1745.
8. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al. Clinical Control and Histopathologic Outcome of Asthma when Using Airway Hyperresponsiveness as an Additional Guide to Long-Term Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1043–1051.
9. Woolcock AJ. What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin Exp Allergy Rev*. 2001;1(2):62–64.
10. Singh D, Oosterholt S, Pavord GG, et al. Understanding the Clinical Implications of Individual Patient Characteristics and Treatment Choice on the Risk of Exacerbation in Asthma Patients with Moderate–Severe Symptoms. *Adv Ther*. 2023;40:4606–4625. doi:10.1007/s12325-023-02590-2.
11. Woodcock AA, Bagdonas B, Boonsawat W, et al. behalf of the GOAL Steering Committee & Investigators. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim Care Respir J*. 2007;16:155–161.
12. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–844;
13. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:57–63.
14. GINA, 2006 Global strategy for asthma management and prevention. 2006. Available at: <https://ginasthma.org/2006-gina-main-report>. Younis T, Thana M, Skedgel C. Evidence in medicine: math versus biology! *Curr Oncol*. 2017;24:349–351.
15. Jain L, Mehrotra N, Wenning L, et al. PDUFA VI: It Is Time to Unleash the Full Potential of Model-Informed Drug Development CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8:5–8.
16. Musuamba FT, Rusten IS, Lesage R, et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10:804–825.
17. Oosterholt S, Pavord ID, Brusselle G, et al. Modelling Asthma Treatment Responses (MASTER): Effect of individual patient characteristics on the risk of exacerbation in moderate or severe asthma: a time to event analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2023;89:3273–3290.
18. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:372–380.

- При лікуванні флютиказоном пропіонатом/сальметеролом пацієнти не потребували прийому швидко помічного засобу для полегшення симптомів 6 днів із 7.
- Фіксована комбінація флютиказону пропіонату/сальметеролу забезпечує більш значне зниження ризику розвитку загострень у середньому на 10%, порівняно з будесонідом/формотеролом ($p < 0,01$), незалежно від базових характеристик пацієнтів.
- Переваги флютиказону пропіонату/сальметеролу визначаються більш фокусною дією флютиказону пропіонату на рецептори і довшим часом знаходження в легенях порівняно з будесонідом, що спричиняє більш якісний протизапальний ефект в базисному лікуванні БА.

REFERENCES

1. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* (Adapted evidence-based clinical guidelines). Nationalna akademiya medychnykh nauk Ukrainy. Kyiv. 2020;128p.
2. *Nakaz № 868 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzheniya medyko-tekhnohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry bronkhialniy astmi»* (Decree No. 868 „On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for bronchial asthma“). Available at: https://zakononline.com.ua/documents/show/12588___540743
3. GINA 2023. Global strategy for asthma management and prevention. 2023 Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
4. GINA, 2021. Global strategy for asthma management and prevention. 2021 Available at: <https://ginasthma.org/2021-gina-main-report/>
5. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. 2023. Available at: <https://www.ginasthma.org>
6. Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002;57:309–316;
7. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720–1745.
8. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al. Clinical Control and Histopathologic Outcome of Asthma when Using Airway Hyperresponsiveness as an Additional Guide to Long-Term Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1043–1051.
9. Woolcock AJ. What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin Exp Allergy Rev*. 2001;1(2):62–64.
10. Singh D, Oosterholt S, Pavord GG, et al. Understanding the Clinical Implications of Individual Patient Characteristics and Treatment Choice on the Risk of Exacerbation in Asthma Patients with Moderate–Severe Symptoms. *Adv Ther*. 2023;40:4606–4625. doi:10.1007/s12325-023-02590-2.
11. Woodcock AA, Bagdonas B, Boonsawat W, et al. behalf of the GOAL Steering Committee & Investigators. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim Care Respir J*. 2007;16:155–161.
12. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836–844;
13. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123:57–63.
14. GINA, 2006 Global strategy for asthma management and prevention. 2006. Available at: <https://ginasthma.org/2006-gina-main-report>. Younis T, Thana M, Skedgel C. Evidence in medicine: math versus biology! *Curr Oncol*. 2017;24:349–351.
15. Jain L, Mehrotra N, Wenning L, et al. PDUFA VI: It Is Time to Unleash the Full Potential of Model-Informed Drug Development CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8:5–8.
16. Musuamba FT, Rusten IS, Lesage R, et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10:804–825.
17. Oosterholt S, Pavord ID, Brusselle G, et al. Modelling Asthma Treatment Responses (MASTER): Effect of individual patient characteristics on the risk of exacerbation in moderate or severe asthma: a time to event analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2023;89:3273–3290.
18. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:372–380.