

Форадил в терапии бронхиальной астмы у детей

Н.А. Геппе

Распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей в разных странах варьирует приблизительно от 5 до 15%. В России в 1991 г. число детей до 14 лет, страдающих БА, составляло около 98 тыс., в 2002 г. – почти 251 тыс. Распространенность БА у подростков 15–17 лет за это десятилетие также выросла в 2,4 раза. Среди детей и подростков, больных БА, около 25 тыс. являются инвалидами. Эпидемиологические исследования по программе “Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей” (ISAAC), проведенные во многих регионах России в 1993–2004 годах, показали, что официальная статистика не отражает истинную распространенность БА у детей. Несмотря на усиленное внимание к этой проблеме, сохраняется **гиподиагностика БА**, особенно легкой.

Современная **терапия БА** у детей строится в зависимости от тяжести течения и обострений заболевания и основана на результатах исследований с высоким уровнем доказательности. Исходы терапии зависят от различных факторов, которые включают используемые лекарства, продолжительность лечения, тяжесть заболевания, возраст больного и длительность существования БА к началу лечения. Существенное значение имеет понимание эффектов различных лекарств на различные характеристики БА в ранней стадии заболевания. Например, доза препарата, достаточная для нормализации функции внешнего дыхания (ФВД), может отличаться от дозы, требуемой для достижения полного контроля заболевания. Более того, от-

дельные лекарства могут обеспечить решение одной задачи (например, исчезновение симптомов БА) без значительного влияния на другие (уменьшение частоты обострений).

β_2 -агонисты

β_2 -агонисты подразделяют на препараты **короткого действия** (КД) и **длительного действия** (ДД). Ингаляционные β_2 -агонисты КД (сальбутамол, тербуталин, фенотерол) назначают не более 4 раз в день, предпочтение отдается эпизодическому приему. При их длительном бесконтрольном применении возможно усиление бронхиальной гиперреактивности, что сопровождается более тяжелым течением БА. При увеличении частоты использования β_2 -агонистов КД более 3–4 раз в сутки необходимо пересмотреть базисную терапию.

β_2 -агонисты ДД представлены формотеролом, который оказывает быстрый бронходилатирующий эффект, и сальметеролом – препаратом с медленным началом действия.

Таким образом, к препаратам с быстрым началом бронхорасширяющего эффекта относятся все β_2 -агонисты КД (сальбутамол, тербуталин, фенотерол) и формотерол, который отличается большой продолжительностью действия (10–12 ч), что позволяет уменьшить количество ингаляций в сутки.

Клиническая фармакология формотерола

Формотерол высокоселективен к β_2 -адренорецепторам дыхательных путей и является их полным агонистом. Формотерол обладает в 200 раз большей активностью в отношении β_2 -рецепторов (преобладающих в лег-

ких), чем β_1 -рецепторов (преобладающих в сердце).

Длительность действия формотерола определяется его липофильностью, благодаря которой препарат проникает в двухслойную клеточную мембрану, откуда постепенно выделяется и взаимодействует с активной частью рецептора. Молекула формотерола также имеет гидрофильный участок, в связи с чем его действие начинается столь же быстро, как у сальбутамола (в течение 1–3 мин).

В дыхательные пути при ингаляции поступает около 15% формотерола, остальная часть дозы проглатывается и всасывается в желудочно-кишечном тракте. Предполагается, что вследствие этого через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в это же время отмечается максимальный бронхолитический эффект формотерола.

β_2 -адренорецепторы при активации стимулируют внутриклеточную аденилатциклазу. Повышение уровня цАМФ ведет к релаксации миоцитов бронхов, а также тормозит выделение медиаторов немедленной гиперчувствительности из ряда клеток, особенно из тучных клеток. В исследованиях *in vitro* и на животных показано, что формотерол ингибирует в легких выделение тучными клетками медиаторов (гистамина и лейкотриенов) и вызываемый аллергенами приток эозинофилов. Значимость этих данных применительно к человеку пока неизвестна.

Большинство **нежелательных эффектов** ингаляционных β_2 -агонистов связаны с выраженной активацией системных β_2 -адренорецепторов. У формотерола описаны редкие нежелательные эффекты: головная боль, тремор, судороги в мышцах. Наблюдение более чем за 5700 больными в возрас-

Наталья Анатольевна Геппе – профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

те от 3 до 96 лет, из которых 65% получали формотерол более 12 мес, показало безопасность и хорошую переносимость формотерола у большинства больных. Такие же выводы сделаны в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании с участием 249 детей в возрасте 5–13 лет с персистирующей БА. Безопасность формотерола в дозе 24–48 мкг/сут при длительном применении продемонстрирована и при мониторинговании ЭКГ – до начала лечения, через 5–15 мин, 2 ч после ингаляции и через 3, 6 и 12 мес лечения.

Ингаляционное устройство

Ингаляционные формы бронхолитиков представлены дозированными аэрозольными ингаляторами (в том числе активируемыми вдохом), порошковыми ингаляторами (Аэролайзер, Турбухалер, Мультидиск), а также растворами и суспензиями, которые ингалируют с помощью небулайзера.

Форадил выпускается в капсулах, содержащих формотерола фумарат 12 мкг и 25 мг лактозы (носитель). Для ингаляции используется порошковый ингалятор – **Аэролайзер**. Это устройство относится к ингаляторам, активируемым вдохом. Капсула Форадил помещается в камеру Аэролайзера и прокалывается. Во время вдоха пациента поток воздуха приподнимает капсулу и вращает ее. При этом высвобождается порошок, который с потоком воздуха доставляется в дыхательные пути.

Использование Аэролайзера позволяет контролировать:

- дозу препарата (капсулы содержат точную дозу);
- процесс ингаляции (слышен звук вращения капсулы);
- поступление лекарства в дыхательные пути (ощущается вкус лактозы при ингаляции);
- полноту ингаляции (можно проверить, полностью ли опорожнилась капсула).

При использовании Аэролайзера доставка лекарства зависит от инспираторного усилия и продолжительнос-

ти вдоха пациента. Препарат расправляется в потоке воздуха, когда больной делает вдох из ингалятора быстро, устойчиво и глубоко. Важно предупредить ребенка, чтобы он не выдыхал в устройство.

Аэролайзер легко использовать, так как для эффективной ингаляции достаточно усилия вдоха у ребенка старше 5 лет. При скорости вдоха 60 л/мин за 2 с в легкие доставляется 10 мкг формотерола. Было проведено исследование пиковой скорости вдоха, которую развивают пациенты при использовании Аэролайзера. У взрослых и подростков она составила в среднем 118 л/мин (от 34 до 188 л/мин), у детей – 100 л/мин (43–187 л/мин).

Показания к применению и клиническая эффективность

Форадил показан **для длительной поддерживающей терапии БА** у детей в возрасте 5 лет и старше с обратимой обструкцией дыхательных путей (включая больных с симптомами ночной БА), которые регулярно используют ингаляционные β_2 -агонисты КД. Форадил применяют дважды в день, при этом суточная доза не должна превышать 24 мкг, а дополнительные дозы Форадил не должны использоваться в течение 12 ч после приема последней дозы.

Форадил показан также **для предотвращения бронхоспазма**, вызываемого физической нагрузкой (БФН), выходом на холодный воздух или контактом с известным аллергеном. В этих ситуациях Форадил применяют эпизодически, по необходимости.

Хороший клинический ответ на лечение Форадилем не исключает необходимость продолжительной терапии противовоспалительными препаратами. Форадил не заменяет ингаляционные или системные глюкокортикостероиды (ГКС): их дозу не следует уменьшать при назначении Форадил.

Форадил не назначается при обострении или выраженном ухудшении БА, которое может угрожать жизни больного. Когда начинается терапия

Форадилем у пациентов, регулярно получающих β_2 -агонисты КД, их необходимо предупредить о том, что использовать эти препараты следует минимально – только для облегчения симптомов.

Добавление формотерола к лечению детей с БА, у которых, несмотря на противовоспалительную терапию, сохраняются симптомы, приводит к стойкому уменьшению бронхиальной обструкции и ночных симптомов БА и сокращает использование бронхолитиков КД. Использование формотерола в дополнение к постоянной терапии улучшает ФВД и контроль БА и не ведет к маскировке симптомов.

Обструктивные изменения, характерные для БА, сопровождаются возникновением свистящего дыхания и сухих хрипов в легких. Этот акустический феномен регистрируется с помощью бронхофонографии в виде появления высокочастотных колебаний (свыше 5000 Гц). После ингаляции формотерола через 30 мин наблюдается существенное уменьшение высокочастотных колебаний, что свидетельствует об ослаблении бронхиальной обструкции; этот эффект сохраняется в течение 8–10 ч.

Благодаря эффективности и высокой безопасности кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия) у детей широко используются для длительного лечения нетяжелой БА. Эффект этих препаратов оценивается через 4–6 нед, при этом у ряда больных на фоне улучшения состояния сохраняются проявления БА в виде эпизодов свистящего дыхания, сухого кашля, БФН. **При недостаточной эффективности кромонов**, т.е. сохраняющейся бронхиальной гиперреактивности на неспецифические триггеры (физическая нагрузка, смех, эмоциональный стресс), добавление регулярного приема формотерола в течение 2–3 мес существенно улучшает результаты терапии (рис. 1, 2). Комплексное действие формотерола на β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов с длительным бронхорасширяющим эффектом и кромонов, стабилизирующих тучные клетки, сопровождалось

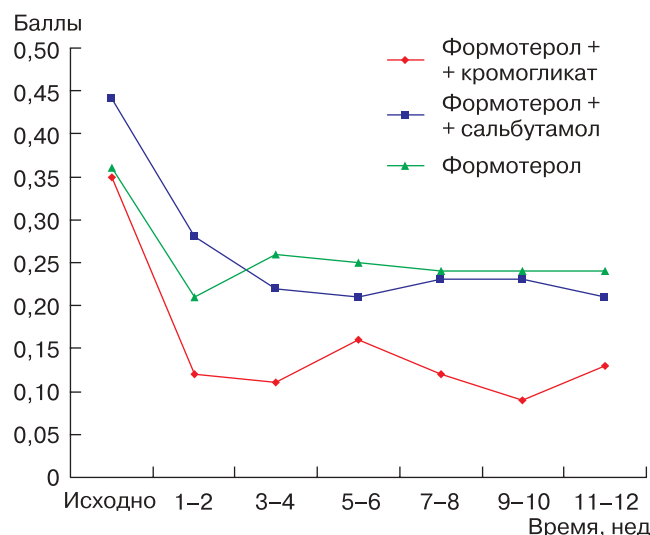


Рис. 1. Выраженность дневных симптомов БА у детей в зависимости от терапии (Геппе Н.А., Мокина Н.А., 2004).

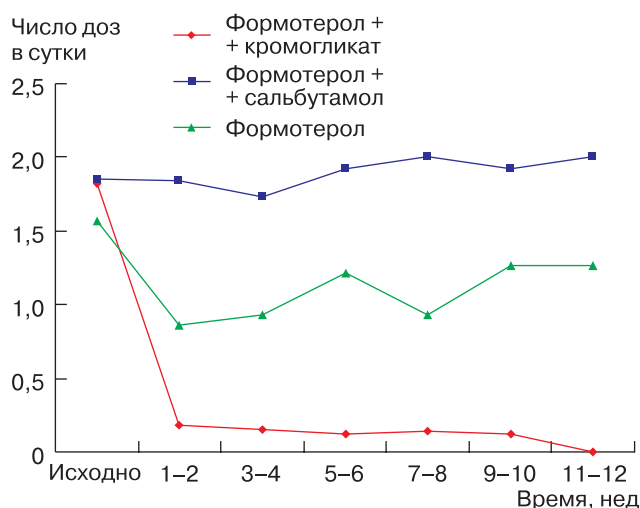


Рис. 2. Частота использования β_2 -агонистов КД у детей с БА в зависимости от терапии (Геппе Н.А., Мокина Н.А., 2004).

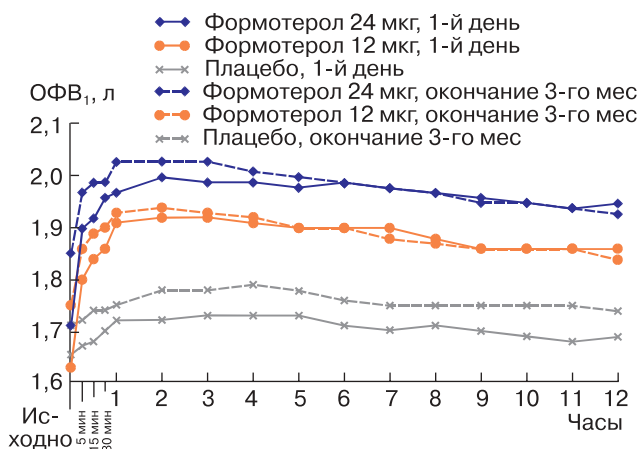


Рис. 3. Влияние формотерола и плацебо на ОФВ₁ у детей с БА исходно и через 3 мес терапии (Bloklin B.M. et al., 1999).

улучшением состояния у большинства детей.

В случаях, когда не удается полностью контролировать БА, возможно повышение дозы ингаляционных ГКС (ИГКС) или дополнительное назначение β_2 -агонистов ДД. Терапия **ИГКС в сочетании с формотеролом**

может проводиться в виде фиксированной комбинации этих препаратов в одном ингаляторе или в виде отдельных ингаляторов. Проведенное нами исследование показало, что комбинация беклометазона дипропионата (беклазона Эко Легкое Дыхание) и формотерола (Форадил) у детей (возраст 6–12 лет) с нестабильным течением средней тяжести БА на фоне монотерапии ИГКС приводит к достижению контроля заболевания, стабилизации состояния, исчезновению симптомов БА и улучшению ФВД.

Включение ингаляционного β_2 -агониста ДД в схему лечения

больных, у которых БА не удается контролировать низкими или средними дозами ИГКС, позволяет достичь лучших результатов, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более. Главным преимуществом **комбинированной терапии** является повышение эффективности лечения при использовании более низких доз ИГКС. ИГКС и β_2 -агонисты ДД рассматриваются как синергисты, что обусловлено их комбинаторным воздействием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС увеличивают количество β -адренорецепторов и повышают их активность. В свою очередь, β_2 -агонисты ДД запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию рецептора к ГКС, образованию активного комплекса ГКС с рецептором под действием меньших доз ИГКС, а также способствуют транслокации этого активного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени. Это влечет за собой усиление противовоспалительной активности ГКС и вновь повышение синтеза β -рецепторов.

Для уточнения необходимой дозы β_2 -агониста ДД проведено международное многоцентровое (42 центра) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. У детей 5–12 лет с персистирующей БА оценивалась эффективность и безопасность добавления двух дозировок Форадил (12 и 24 мкг) или плацебо к противовоспалительной базисной терапии. Продолжительность терапии составила 12 мес. Показатели ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) у детей, получавших обе дозы Форадил, достоверно превосходили показатели в группе плацебо (рис. 3). Частота обострений БА достоверно не различалась между группами.

Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха, Форадил назначается в дозе 12 мкг за 15 мин до ожидаемого воздействия.

Бронхоспазм, вызываемый физической нагрузкой, является одним

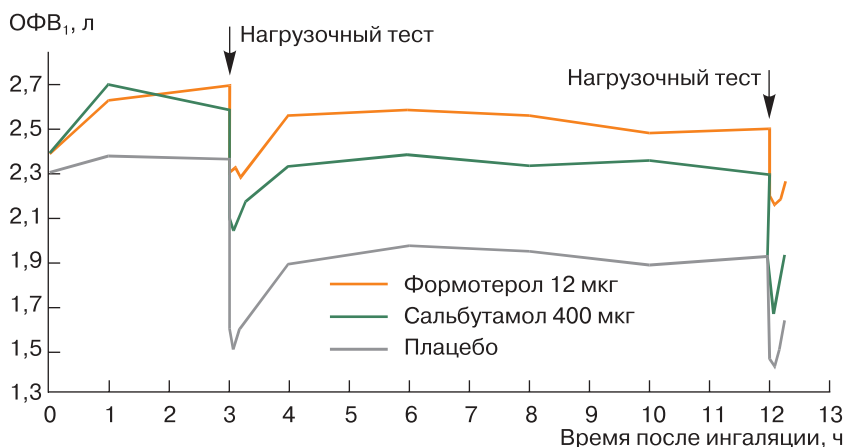


Рис. 4. Эффективность формотерола по сравнению с сальбутамолом и плацебо в отношении профилактики БФН (через 3 и 12 ч после ингаляции) у детей с БА (Daugbjerg P. et al., 1996).

из наиболее частых признаков БА у детей при любой тяжести ее течения. При этом бронхоспазм может возникать как в процессе выполнения нагрузки, так и после нее, что препятствует нормальной физической активности детей и занятиям спортом. К основным причинам возникновения БФН относят охлаждение и высыхание слизистой оболочки дыхательных путей во время нагрузки.

Изучение бронхопротективного действия при БФН формотерола по сравнению с сальметеролом и тербуталином в течение 60 мин показало, что БФН на фоне приема этих препаратов практически не возникает, а формотерол обеспечивает несколько большую бронходилатацию, чем сальметерол.

Профилактический эффект однократной дозы формотерола (12 или 24 мкг) при БФН сохраняется в течение 12 ч после ингаляции (рис. 4), обеспечивая защиту от вторичного бронхоспазма, который может развиваться при интенсивной физической нагрузке. Назначение всего одной дозы формотерола 12 или 24 мкг обеспечивало защитный эффект у 80% больных.

Известно, что ухудшение состояния у детей с БА происходит неожиданно под воздействием различных триггерных факторов. Даже если изве-

стно, что у ребенка возникает бронхоспазм на нагрузку, взрослые не могут прогнозировать его физическую активность в течение дня: ребенок очень подвижен, бегает, играет, занимается спортом. Необходимо быть уверенным в бронхопротекции при любой спонтанной двигательной активности, и в этой ситуации использование β_2 -агонистов ДД может быть весьма полезным. У детей как дошкольного, так и школьного возраста одна ингаляция Форадила, проведенная дома под контролем родителей, позволяет обеспечить бронхопротекцию на 10–12 ч физической активности.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось **влияние формотерола на аллергическое воспаление** у детей со среднетяжелой БА в возрасте 6–18 лет. На протяжении 6 мес до начала исследования пациенты получали будесонид (400 мкг/сут). Дети были рандомизированы в группы на лечение формотеролом (по 12 мкг 2 раза в день) или плацебо. Через 4 нед в группе формотерола по сравнению с плацебо значительно улучшились показатели ФВД, достоверно снизилось содержание в крови эозинофилов, эозинофильного катионного протеина (ЭКП) и интерлейкина-4. Значимых различий между группами по концентрации иммуноглобулина Е,

растворимого рецептора интерлейкина-2, молекул адгезии, а также бронхальной гиперреактивности (тест с гистамином) после терапии отмечено не было. В этой связи возникает вопрос: является ли динамика различных медиаторов вторичной по отношению к стойкой бронходилатации или не зависящей от нее? Предполагается, что снижение числа эозинофилов и уровня ЭКП отражает ингибирование этих клеток, т.е. свидетельствует о противовоспалительном эффекте формотерола. Но всё же имеющиеся данные пока не позволяют утверждать, что формотерол обладает достаточными противовоспалительными свойствами, чтобы использоваться в качестве базисного препарата для контроля БА.

Таким образом, **формотерол (Форадил) занимает важное место в ступенчатой терапии БА у детей.** Он применяется в составе поддерживающей комбинированной терапии при среднетяжелой и тяжелой БА, обеспечивая стойкую бронходилатацию в течение дня и ночи, а также для профилактики бронхоспазма перед физической нагрузкой, выходом на холодный воздух или контактом с известным аллергеном.

Рекомендуемая литература

- Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004.
- Геппе Н.А. и др. // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1. № 1. С. 14.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Мокина Н.А. Ретроспективный анализ и оптимизация терапии бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
- Bensch G. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. V. 89. P. 180.
- Daugbjerg P. et al. // Acta Paediatr. 1996. V. 85. P. 684.
- Levy R. et al. // Pediatric Asthma, Allergy and Immunol. 2005. V. 18. № 1. P. 25.
- Molimard M. // Curr. Med. Research. 2005. V. 21. Suppl. 4. P. 33. ●