

Формотерол при бронхиальной астме и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии

Н.И. Ильина, О.В. Романова, Т.В. Латышева

Подбор медикаментозной терапии бронхиальной астмы (БА) остается одной из основных проблем современной пульмонологии. Практическая часть международных рекомендаций по медикаментозной терапии персистирующей БА любой степени тяжести сводится к сочетанному применению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ингаляционных β_2 -агонистов [1, 2].

В 1980-е годы широкое распространение получило применение β_2 -агонистов короткого действия не только для облегчения симптомов БА, но и в качестве регулярной терапии (4 раза в день) [3]. Однако позже были опубликованы данные о том, что эти препараты не должны использоваться для базисной терапии БА, так как они не обладают противовоспалительным действием, а их применение в высоких дозах может иметь крайне негативные последствия [3–5]. Таким образом, появилась острая необходимость в создании нового класса препаратов, свободных от недостатков β_2 -агонистов короткого действия и обладающих противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены два таких препарата: пролонгированные β_2 -агонисты формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат, созданные в 1980-е годы.

Наталья Ивановна Ильина – профессор, главный врач ГНЦ – Институт иммунологии МЗ РФ.

Ольга Валерьевна Романова – канд. мед. наук, врач отделения иммунопатологии взрослых, интенсивной терапии и реанимации ГНЦ – Институт иммунологии МЗ РФ.

Татьяна Васильевна Латышева – профессор, зав. отделением ГНЦ – Институт иммунологии МЗ РФ.

Пролонгированные β_2 -агонисты в настоящее время считаются наиболее эффективными препаратами для комбинации с ИГКС. Научным обоснованием такой комбинации являются комплементарные эффекты ИГКС и β_2 -агонистов. Глюкокортикостероиды (ГКС) способны повышать экспрессию гена β_2 -рецептора и уменьшать потенциал для развития десенситизации рецептора, в то время как β_2 -агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными к ГКС-зависимой стимуляции [6].

В данной статье обсуждается эффективность и безопасность формотерола фумарата, существующего в двух лекарственных формах (средствах доставки): аэролайзер (торговое название Форадил) и турбухалер (торговое название Оксис). В клинической практике формотерол применяется более 15 лет, но и на сегодняшний день он является одним из самых активных β_2 -агонистов длительного действия, обладая уникальными свойствами. Формотерол быстро взаимодействует с рецептором, что обеспечивает быстрое (спустя минуты) начало действия и позволяет использовать его для купирования приступов БА. Помимо этого он проникает во внутреннюю (липофильную) область клеточной мембраны и постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором, обеспечивая длительный эффект. Таким образом, действие формотерола начинается так же быстро, как и у сальбутамола, но продолжается до 12 ч [4, 7]. Препарат не вызывает развития толерантности и повышения гиперреактивности бронхов после отмены [8, 9]. Доказано протективное действие формотерола при постнагрузочном бронхоспазме [10].

Формотерол хорошо переносится больными. На сегодняшний день не су-

ществует убедительных данных, что более выраженный бронходилатирующий эффект формотерола сопровождается более частыми или интенсивными побочными действиями. Не было выявлено достоверных различий между формотеролом и другими β_2 -агонистами по влиянию на частоту сердечных сокращений (ЧСС), интервал QT и аритмогенному действию [11]. Частота побочных эффектов (тремор, сердцебиение, головная боль, судороги мышц) не превышает 11%. Как правило, побочные эффекты появляются при использовании высоких доз формотерола, в то время как разовая доза 12 мкг их не вызывает [8, 12].

Форадил выпускается в виде капсул, содержащих 12 мкг формотерола. Препарат назначают по 12–24 мкг 2 раза в сутки. Для его ингаляции используют специальное устройство – аэролайзер. Поступление активного вещества активируется вдохом больного, что значительно упрощает технику ингаляции. Ингаляция возможна даже при невысокой скорости воздушного потока, что облегчает использование препарата, особенно детьми и больными пожилого возраста. Важно подчеркнуть, что пациенты могут контролировать поступление препарата в дыхательные пути благодаря появлению звука вращения капсулы на вдохе, возможности наблюдать за ее опорожнением и ощущению, возникающему при активации сенсорных рецепторов [6].

Часто, когда БА не контролируется назначенными дозами ИГКС, возникает вопрос: следует повысить дозу ИГКС либо добавить другой препарат? Для обеспечения безопасности терапии подбор минимальной эффективной дозы ИГКС в комбинации с другими препаратами является наиболее обоснованным подходом [1, 2, 6].

Динамика показателей ФВД при лечении Форадиллом

Показатели ФВД	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	Индекс Тиффно
До лечения	81,1 ± 5,3	98,6 ± 5,6	64,9 ± 3,8
После лечения	93,7 ± 7,3	110,7 ± 7,5	86,6 ± 3,1

Примечание. Все показатели в % от должных величин.

С другой стороны, в ситуациях, когда неэффективность повышения дозы ИГКС связана с неспецифической гиперреактивностью бронхов, применение пролонгированных β_2 -агонистов значительно улучшает контроль над течением заболевания и повышает качество жизни больных [4, 13].

На сегодняшний день формотерол является наиболее оптимальным бронхорасширяющим препаратом. Он может использоваться и как симптоматическое средство, и в качестве базисной терапии в сочетании с ИГКС, усиливая их противовоспалительный эффект. Таким образом, Форадил может применяться практически в любой клинической ситуации у больных БА разной степени тяжести.

Собственные данные

В проведенном нами исследовании изучалась клиническая эффективность и безопасность Форадилла у больных со среднетяжелой БА, получающих ИГКС, в том числе с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Эффективность комбинированной терапии ИГКС и Форадиллом сравнивалась с исходной базисной терапией ИГКС. Также оценивали комплайнс и возможность снижения дозы ИГКС.

В исследование были включены 60 больных со среднетяжелой БА (22 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет.

Пациенты первой группы, исходно получавшие ИГКС и β_2 -агонисты короткого действия ситуационно, были рандомизированы на основную и контрольную подгруппы (по 15 человек в каждой). Различия между подгруппами по потребности в ИГКС (средняя суточная доза 850 и 800 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) и ингаляциях сальбутамола (5,6 и 6,2 дозы в сутки) были недостоверными.

Во вторую группу вошли пациенты с БА среднетяжелого течения, имеющие сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (медикаментозно компенсированную): 17 че-

ловек – ишемическую болезнь сердца, 6 человек – гипертоническую болезнь, 7 человек – нарушения ритма сердца. Все пациенты второй группы исходно получали сопоставимые дозы ИГКС (в среднем 1100 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат) и не использовали β_2 -агонисты короткого действия в связи с наличием побочных эффектов: выраженной тахикардии, болей в области сердца, тремора, признаков ишемии на ЭКГ. Эта группа также была рандомизирована на основную и контрольную подгруппы по 15 человек.

Все подгруппы были сопоставимы по возрасту, половому составу, длительности заболевания и показателям функции внешнего дыхания (ФВД): объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индексу Тиффно.

В последующие 3 мес у больных контрольных подгрупп лечение осталось прежним, а больные основных подгрупп начали дополнительно применять Форадил ингаляционно 24 мкг/сут в два приема.

Показатели ФВД исследовались исходно, а также через 1 и 3 мес лечения. Кроме того, во второй группе не реже 1 раза в 10 дней проводили ЭКГ с оценкой ЧСС, интервала QT и клинической интерпретацией данных.

На фоне применения Форадилла в течение 3 мес у всех 30 больных основных подгрупп был отмечен достоверный прирост показателей ФВД (таблица). В контрольных подгруппах к концу исследования прирост показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекса Тиффно был недостоверным, не превышая 2%.

Одной из задач исследования была объективная оценка возможности снизить суточную дозу ИГКС на фоне применения Форадилла. Если в 1-й и 2-й контрольных подгруппах суточная доза ИГКС (в пересчете на беклометазона дипропионат) за время исследования не изменилась (800 и 1100 мкг/сут соответственно), то в 1-й и 2-й основных подгруппах за 3 мес лечения Форадил-

лом произошло ее достоверное снижение: с 850 до 600 мкг/сут и с 1100 до 800 мкг/сут ($p < 0,05$).

При мониторинговании ЭКГ ни у одного из пациентов второй группы не было отмечено каких-либо нарушений ритма, изменений интервала QT или признаков ухудшения кровоснабжения миокарда.

Практически все пациенты 1-й основной подгруппы смогли отказаться от использования короткодействующих β_2 -агонистов по потребности на 3–4-й день приема Форадилла.

Больные отмечали следующие преимущества лечения Форадиллом: отсутствие тахикардии после его применения (19 человек), удобство ингаляции (24 человека), более четкий прием лекарства (26 человек).

Нежелательные эффекты при использовании Форадилла были незначительными: жалобы на учащенное сердцебиение после первой ингаляции (без объективной симптоматики) предъявляли 3 человека, тремор кистей в течение 6 ч после первого применения отметил 1 человек (при продолжении лечения побочных эффектов не было).

Заключение

В нашем исследовании Форадил продемонстрировал высокую эффективность у больных среднетяжелой БА, в том числе при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Применение Форадилла у данной категории больных уменьшило степень бронхообструкции, что отразилось в положительной динамике показателей ФВД, а также способствовало снижению суточной дозы ИГКС.

В исследовании показана хорошая переносимость препарата больными, страдающими патологией сердечно-сосудистой системы: его применение не вызвало нарушений ритма, прогрессирования стенокардии, изменения интервала QT. Таким образом, результаты данного исследования согласуются с литературными данными о возможности применения Форадилла у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru