

Контроль бронхиальной астмы: имеет ли смысл замена β_2 -агониста длительного действия?

Н.П. Княжеская

Несмотря на то что в последние два десятилетия произошел безусловный прогресс в диагностике и лечении **бронхиальной астмы** (БА), у большинства больных уровень контроля БА остается крайне низким. Не последнюю роль в этом играет недостаточная осведомленность врача о патогенезе бронхиальной астмы и, соответственно, выбор неправильной тактики лечения. Чтобы улучшить контроль БА, Исполнительный комитет Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA) рекомендовал применить в обновленном докладе GINA подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не на степени тяжести. Согласно GINA 2006, основной задачей лечения БА является достижение контроля заболевания, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни (или они минимально выражены), нет ограничений в повседневной деятельности из-за БА, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, а частота обострений крайне низка. Достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью рациональной медикаментозной терапии.

Рекомендации по лечению в GINA 2006 сконцентрированы вокруг четырех основных аспектов:

- использование параметров функции внешнего дыхания (ФВД) как объективных показателей тяжести течения БА для мониторинга ответа на проводимую терапию;
- идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующих обострения и поддерживающих воспаление в дыхательных путях;
- адекватное фармакологическое лечение для устранения бронхоконстрикции, предотвращения и купирования воспаления в дыхательных путях;
- достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

Итак, цель лечения БА – достижение и поддержание контроля клинических проявлений. **Критерии хорошо контролируемой БА:**

- отсутствие дневных симптомов (или ≤ 2 в неделю);
- отсутствие ограничений в повседневной активности, включая физические нагрузки;
- отсутствие ночных симптомов и пробуждений из-за БА;

- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
- нормальные или близкие к нормальным показатели ФВД;
- отсутствие обострений.

В рекомендациях GINA 2006 подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля БА и необходимость пересмотра терапии.

Предпринималось множество попыток создать этиологическую **классификацию БА**, особенно с учетом сенсибилизирующих факторов внешней среды. В последние годы была рекомендована классификация БА по степени тяжести, которую и в настоящее время целесообразно использовать при первичной диагностике БА и выборе начальной терапии. Однако важно понимать, что степень тяжести БА должна учитывать не только выраженность симптомов, но и ответ на проводимую терапию. Например, у пациента с диагностированной тяжелой БА при хорошем ответе на терапию тяжесть заболевания может быть в дальнейшем пересмотрена в сторону уменьшения. Главным недостатком классификации БА по степени тяжести является то, что с ее помощью трудно предсказать объем терапии, в котором будет нуждаться пациент, а также его ответ на проводимую терапию. Для этой цели больше подходит периодическая оценка уровня контроля БА. Терапия должна быть направлена на достижение и длительное поддержание полного контроля БА с учетом безопасности лечения и риска нежелательных эффектов. Сохраняется ступенчатый подход к терапии БА, который предусматривает повышение объема терапии при недостаточном контроле и постепенное уменьшение поддерживающей дозы до минимальной эффективной при достижении контроля.

Субоптимальный контроль БА может приводить к учащению приступов удушья и обострений заболевания и, как следствие, к увеличению расходов на лечение и ухудшению состояния здоровья. Существующие руководства подчеркивают важность лечения лежащего в основе БА воспаления дыхательных путей и рекомендуют при легкой персистирующей БА использовать регулярную терапию **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) и β_2 -агонисты короткого действия для немедленного облегчения симптомов. Если при этом симптомы сохраняются, то можно увеличить дозу ИГКС или добавить к лечению β_2 -агонисты **длительного действия** (ДД). Данные множе-

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

ства клинических исследований убедительно доказали, что комбинация ИГКС и β_2 -агонистов ДД в целом обеспечивает лучший контроль заболевания по сравнению с увеличением дозы ИГКС.

Среди **ингаляционных β_2 -агонистов ДД** в настоящее время применяются салметерол и формотерол. Несмотря на очевидное сходство по продолжительности действия, эти препараты отличаются по ряду свойств. Формотерол обладает быстрым началом действия (1–3 мин), тогда как у салметерола действие начинается медленнее (через 15–30 мин). Нельзя обойти вопрос и о возможности нежелательных взаимодействий салметерола с другими β_2 -агонистами: в опытах на изолированных бронхах было показано, что салметерол (в отличие от формотерола) может выступать в качестве антагониста β_2 -агонистов короткого действия. В исследованиях *in vitro* было также показано, что формотерол расслабляет гладкие мышцы бронхов на 85%, тогда как салметерол – лишь на 65%. Ряд авторов считает, что неполное расслабление гладкой мускулатуры может усугублять воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов при БА.

Более высокая бронхолитическая активность формотерола не сопровождается увеличением риска нежелательных эффектов. Важной фармакологической особенностью формотерола является выраженная дозозависимость терапевтического эффекта – при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого начала действия и возможности многократного дозирования формотерола позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать его дополнительный прием при необходимости усиления бронхолитического эффекта. Салметерол же необходимо использовать в дозах не выше 100 мкг 2 раза в сутки и только для регулярной терапии, так как дальнейшее увеличение его дозы не усиливает бронходилатацию, но увеличивает риск развития нежелательных эффектов.

Бронхопротективная активность у формотерола выше, чем у салметерола, что дает возможность рекомендовать его для профилактики бронхоконстрикции, обусловленной физической нагрузкой, контактом с холодным воздухом и т.д.

Несмотря на имеющиеся различия между β_2 -агонистами ДД, эти препараты до 2003 г. в клинических исследованиях не сравнивались между собой у пациентов с субоптимальным контролем БА. Впервые вопрос о целесообразности перевода пациентов на формотерол при недостаточном контроле симптомов БА на фоне приема салметерола был поставлен в многоцентровом **исследовании EFORA** (Efficacy of Foradil in Asthma), которое проводилось врачами общей практики во Франции под руководством С. Brambilla. Цель исследования состояла в изучении эффективности формотерола (Форадил Аэролайзера) у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, субоптимально контролируемой терапией ИГКС и сальбутамолом по потребности в сочетании с салметеролом или без него.

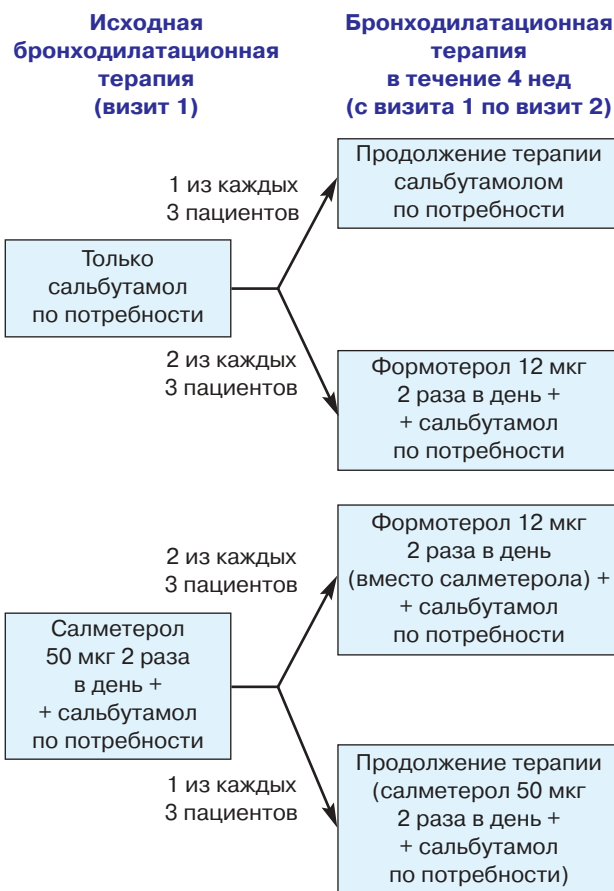


Рис. 1. Дизайн исследования EFORA и схема рандомизации. Терапия ИГКС оставалась неизменной на протяжении всего исследования.

Всего в исследование были включены 6239 взрослых пациентов; данные, достаточные для анализа, получены у 6155 человек. Все пациенты не менее 1 мес до 1-го визита получали базисную терапию ИГКС (беклометазона дипропионат 750–2000 мкг/сут, флутиказона пропионат 500–2000 мкг/сут, будесонид 600–1600 мкг/сут или флунизолид 750–2000 мкг/сут) в комбинации с сальбутамолом по потребности, а часть больных также получала салметерол (50 мкг 2 раза в сутки). Субоптимальный контроль БА определялся как потребность в использовании сальбутамола не менее 2 вдохов в день в течение 1 мес перед визитом 1. На терапию формотеролом были рандомизированы 2/3 включенных в исследование пациентов, а 1/3 продолжала получать ранее назначенную терапию (рис. 1). Несимметричная схема рандомизации была выбрана из этических соображений, поскольку у всех пациентов БА контролировалась не полностью. Терапия ИГКС не менялась на протяжении всего исследования.

В течение 4-недельного лечебного периода все пациенты ежедневно заполняли дневники, в которых отмечали утренние и вечерние значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеряемой с помощью стандартного пикфлоуметра, выраженность симптомов (в баллах) и частоту использования сальбутамола для облегчения симптомов.

Первичным показателем эффективности была выбрана вечерняя ПСВ до приема препарата. Вторичные показатели эффективности включали утреннюю ПСВ до приема препарата, выраженность дневных и ночных симптомов в баллах, частоту использования сальбутамола для облегчения симптомов за день и за ночь, количество дней и ночей без симптомов БА, количество дней и ночей без использования сальбутамола для облегчения симптомов, а также число пациентов, не использовавших сальбутамол для облегчения симптомов в течение дня и ночи.

У пациентов, переведенных с терапии салметеролом на формотерол, отмечался значимый прирост средней вечерней ПСВ до приема препарата по сравнению с пациентами, продолжавшими получать прежнюю терапию (рис. 2). Динамика вторичных показателей эффективности также отражала значимое улучшение у пациентов, переведенных на формотерол, по сравнению с получавшими только сальбутамол по потребности или сальбутамол в сочетании с салметеролом. Что касается переносимости, то в терапевтических группах число пациентов, сообщивших об одном или более нежелательном эффекте, было сходным.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с не полностью контролируемой БА можно добиться значительного клинического улучшения, заменив существующую терапию сальбутамолом или салметеролом на формотерол. Открытый дизайн исследования и тот факт, что ПСВ является показателем ФВД, зависящим от усилия пациента, могут сделать выводы исследования менее достоверными. Однако ряд данных исследования EFORA согласуется с результатами опубликованных двойных слепых исследований. Например, в исследовании FitzGerald J.M. et al. различие по утренней ПСВ меж-

ду группами больных, получавших формотерол или сальбутамол по потребности, составило 27 л/мин ($p < 0,05$), что сходно с показателем, полученным в исследовании EFORA, – 23,6 л/мин ($p < 0,001$). У получавших формоте-

Форадил – флагман бронхолитической терапии



Форадил формотерол
МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерол фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции, хроническим бронхитом и эмфиземой легких. **Дозы и способ применения.** Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно применить 12-24 мкг в день, но не чаще чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным с тяжелыми бронхоспазмами в анамнезе для профилактики может потребоваться разовая доза 24 мкг. **Детям в возрасте 5 лет и старше** для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. Детский возраст до 5 лет. Период кормления грудью. **Предостережения.** При применении препарата не следует превышать максимальную рекомендованную дозу. Форадил не следует использовать вместе с другими агонистами β_2 -адренорецепторов продолжительного действия. У пациентов с бронхиальной астмой Форадил используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует начинать лечение Форадилом или изменять дозировку препарата. Форадил нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у больных с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде II степени, с тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. Риск развития тяжелой гипокальциемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базовой терапии. Избегать применения препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомобиля или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (салметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой. **Взаимодействие.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, β -адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дисопирамид, прокарбамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: жажда, чувство тревоги, повышенная возбудимость, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгии. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. В ряде клинических исследований при применении Форадила отмечалось выраженное ухудшение течения астмы. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в компании
ООО "Новartis Фарма": 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 967-1270; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru

NOVARTIS

рол пациентов среднее число доз сальбутамола, использованных для облегчения симптомов в течение дня и в течение ночи, в двойном слепом исследовании было немного меньше по сравнению с аналогичной группой в исследовании EFORA. Эти факты заставляют предполагать, что данные, полученные в исследовании EFORA, не объясняются его открытым дизайном.

Таким образом, применение формотерола у пациентов с персистирующей БА, субоптимально контролируемой терапией ИГКС и сальбутамолом по потребности приводит к улучшению ФВД, уменьшению симптоматики и потребности в использовании сальбутамола для облегчения симптомов.

Более важны выводы, которые были получены относительно прямой замены салметерола формотеролом у пациентов, не достигших оптимального контроля заболевания при использовании салметерола. У этих пациентов на фоне терапии формотеролом наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение по показателям ФВД, выраженности симптомов и потребности в использовании сальбутамола для облегчения симптомов.

Эти данные подтверждают точку зрения об отсутствии единых эффектов у всего класса β_2 -агонистов ДД и наличии значительных клинических различий между салметеролом и формотеролом. Наблюдавшийся в исследовании профиль эффективности формотерола может объясняться несколькими причинами, в том числе тем, что формотерол проявляет свойства почти полного агониста β_2 -адренорецепторов, тогда как салметерол является их частичным агонистом. Кроме того, формотерол обладает более высокой аффинностью к β_2 -адренорецепторам, более сильным действием и большей внутренней активностью, чем салметерол.

Генетическая неоднородность также может объяснить некоторые различия в ответе на салметерол и формотерол. Есть сообщения о клинических случаях, когда у пациентов не отмечалось положительного эффекта от терапии салметеролом, но тем не менее они отвечали на формотерол. Одним из возможных объяснений является наследственный дефицит связывающих салметерол экзосайтов, которые делают возможной многократную стимуляцию β_2 -адренорецепторов и обуславливают большую продолжительность действия препарата.

Наконец, отличия в технике использования ингаляторов и в легочной депозиции препаратов могут приводить к различиям в клиническом ответе. В исследовании EFORA формотерол назначался в порошковом ингаляторе с низким сопротивлением – Аэролайзере. Большинство пациентов сочли это устройство простым или очень простым в применении и чувствовали уверенность в правильном дозировании с помощью этого ингалятора. Простота использования Аэролайзера может увеличивать приверженность к терапии и таким образом способствовать улучшению

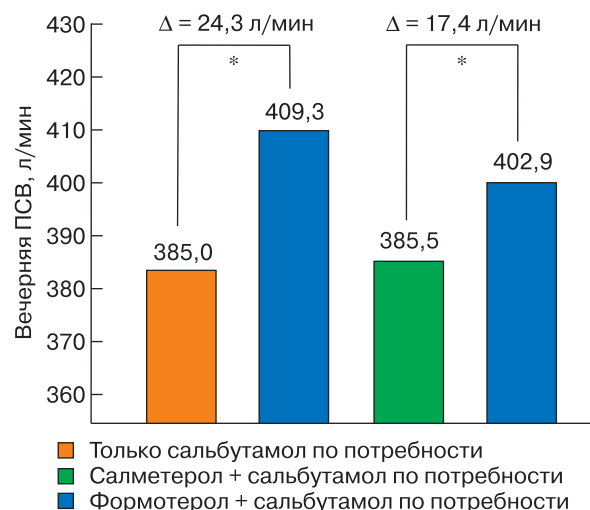


Рис. 2. Вечерняя ПСВ при замене салметерола на формотерол или при добавлении формотерола к сальбутамолу по потребности (по сравнению с продолжением прежней терапии). * – $p < 0,001$ по сравнению с продолжением прежней терапии, Δ – различия между средними значениями.

ФВД, хотя в исследовании EFORA оценка комплайенса к различным видам ингаляционной терапии не проводилась.

Рекомендуемая литература

- Anderson G.R. // Life Sci. 1993. V. 52. P. 2145.
 Bateman E.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
 Beasley R., Masoli M. // Prim. Care Respir. J. 2002. V. 11. Suppl. 1. P. S3.
 Brambilla C. et al. // Clin. Ther. 2003. V. 25. P. 2022.
 FitzGerald J.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. № 3. Pt. 1. P. 427.
 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.com
 Jeppsson A.B. et al. // Pharmacol. Toxicol. 1992. V. 71. P. 272.
 Källström B.L. et al. // Br. J. Pharmacol. 1994. V. 113. P. 687.
 Kottakis J. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 476.
 Liggett S.B. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. S156.
 Lipworth B.J. et al. // Chest. 1999. V. 115. P. 324.
 Mitchell C. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16. P. 299.
 Molimard M. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. P. 583.
 Molimard M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 64.
 Naline E. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. P. 914.
 Nials A.T. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1994. V. 251. P. 127.
 O'Byrne P.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 1392.
 Palmqvist M. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 2484.
 Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
 Stoloff S. et al. // Pharmacotherapy. 2002. V. 22. P. 212.
 Woolcock A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 1481.