

Могут ли β_2 -агонисты длительного действия быть полезными при обострении бронхиальной астмы?

Н.Г. Бердникова, А.Н. Цой, В.В. Архипов

Практические врачи привыкли к положению о том, что у больных с обострением **бронхиальной астмы** (БА) лечение принципиально отличается от повседневной терапии этого заболевания в стабильном состоянии. Согласно международным рекомендациям [1] ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и β_2 -агонисты длительного действия (ДД) при обострении БА отменяют, а их место занимают глюкокортикостероиды для приема внутрь и β_2 -агонисты короткого действия (КД). Этот подход имеет под собой ряд оснований: во-первых, при тяжелой бронхиальной обструкции ингаляционные препараты хуже проникают через суженные бронхи, во-вторых, есть опасения, что прием β_2 -агонистов ДД может замаскировать симптомы, сделав их менее выраженными [2], а также существенно уменьшить число функционально активных β_2 -адренорецепторов [3].

С этими аргументами нельзя не согласиться. Однако рекомендации отменять β_2 -агонисты ДД у больных с обострением БА не учитывают различия в фармакологическом профиле двух основных представителей β_2 -агонистов ДД: салметерола и формотерола (таблица).

Как видно из представленных данных, формотерол характеризуется высокой активностью. Относительная внутренняя активность формотерола в 10 раз выше, чем у салметерола, и в 4 раза выше, чем у сальбутамола [4]. Формотерол начинает действовать быстро, и в отличие от салметерола формотерол не маскирует симптомы обострения БА [2, 5, 6]. При длительном приеме формотерола активность β_2 -адренорецепторов снижается существенно в меньшей степени, чем при приеме салметерола [7].

Кроме того, формотерол представляется более безопасным препаратом. В двух крупных исследованиях у 25180 (исследование SNS) и у 26355 (исследование SMART) больных БА применение салметерола было ассоциировано с увеличением риска летального исхода [8, 9].

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

Надежда Георгиевна Бердникова – канд. мед. наук.

Алла Николаевна Цой – профессор.

Владимир Владимирович Архипов – канд. мед. наук, доцент.

В крупных исследованиях по формотеролу подобного увеличения риска зарегистрировано не было [10, 11].

Таким образом, теоретически формотерол может применяться и у больных с обострением БА, а сравнительно более высокая активность формотерола в отношении β_2 -адренорецепторов позволяет рассчитывать на лучшие результаты лечения. К сожалению, опыт применения этого препарата у больных с обострением БА ограничен, а использование формотерола в качестве средства скорой помощи не нашло широкого применения в нашей стране. Между тем эффективность формотерола при назначении в режиме по потребности была подтверждена в масштабных клинических исследованиях.

В крупнейшем из них – **неинтервенционном исследовании реальной практики RELIEF** – приняли участие 18124 взрослых и детей с БА [11]. Пациенты в течение 6 мес использовали для купирования симптомов формотерол (4,5 мкг) или сальбутамол (200 мкг). Основным параметром эффективности в этом исследовании служила продолжительность периода времени от начала исследования до возникновения первого обострения БА. Безопасность оценивалась по числу серьезных нежелательных явлений (как связанных, так и не связанных с БА) и числу нежела-

Фармакологический профиль салметерола и формотерола

Свойства	Салметерол	Формотерол
Начало действия	Через 30 мин (значительно медленнее, чем у β_2 -агонистов КД)	Через 1–3 мин (так же быстро, как у β_2 -агонистов КД)
Продолжительность действия	До 12 ч	До 12 ч
Бронхолитическая активность	Умеренная (частичный агонист β_2 -адренорецепторов)	Высокая (полный агонист β_2 -адренорецепторов)
Снижение ответа на действие β_2 -агонистов КД при длительном приеме препарата	Более выражено	Менее выражено
Относительная внутренняя активность*	<2%	20%

* Активность изопротеренола принята за 100%.

тельных явлений, из-за которых больные были вынуждены досрочно прекратить свое участие в исследовании. В группе формотерола период до развития обострения БА был более продолжительным, чем при использовании салбутамола, а риск обострения оказался на 14% ниже (отношение рисков 0,86, $p = 0,001$). Риск госпитализации по поводу БА у больных при использовании формотерола оказался на 17% меньше, чем при приеме салбутамола. Формотерол также уменьшал потребность в неотложной медицинской помощи из-за обострения БА (на 12%) и в назначении глюкокортикостероидов внутрь (на 14%).

Эффективность формотерола в качестве средства “скорой помощи” подтверждена в двойном слепом исследовании 357 больных [12], получавших высокие дозы ИГКС. Пациенты были рандомизированы для терапии тербуталином или формотеролом в режиме по потребности (в дополнение к приему формотерола в постоянной дозе – по 9 мкг дважды в день). Продолжительность исследования составляла 12 нед. Больные использовали формотерол несколько реже, чем тербуталин (в среднем по 2,16 и 2,34 дозы в день). При этом не было выявлено различий между препаратами по профилю безопасности (оценивались уровень калия в сыворотке крови, показатели ЭКГ и спирометрии, выраженность симптомов заболевания и частота развития нежелательных явлений). В группе, получавшей тербуталин, было отмечено статистически значимое увеличение частоты сердечных сокращений (в среднем на 2,6 в 1 мин; $p = 0,03$).

Близкие результаты были получены у 362 больных БА в ходе исследования, в котором сравнивалась эффективность формотерола и тербуталина [13]. У больных, принимавших формотерол, обострения отмечались реже и в более поздние сроки, чем при приеме препарата сравнения (снижение относительного риска 0,55). Кроме того, в группе формотерола пациенты реже применяли бронхолитик для купирования симптомов, а средний при-

рост пиковой скорости выдоха (ПСВ) за период исследования был больше (11 и 8 л/мин соответственно).

В исследовании OZON [14] эффективность формотерола в качестве средства для купирования симптомов БА сравнивалась с эффективностью наиболее распространенного β_2 -агониста КД – салбутамола. В этом 3-недельном перекрестном исследовании приняли участие 211 больных БА, постоянно принимающих ИГКС. Больные использовали для контроля симптомов ингаляции формотерола по 4,5 мкг или салбутамола по 100 мкг. В целом при приеме

Форадил – флагман бронхолитической терапии



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола 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 нарушения 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. **Предосторожности.** 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 атриоventрикулярной блокаде III степени, с тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанном 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. Избежать 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 (сальметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой. **Взаимодействие.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты перерастения, β -адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, лининид, дигоксинид, прокаринид, фенотиазиды, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, повышенная возбудимость, нарушениями сердечного ритма и проводимости, ощущение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и рта, судороги в мышцах, мигальгия. 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.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

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

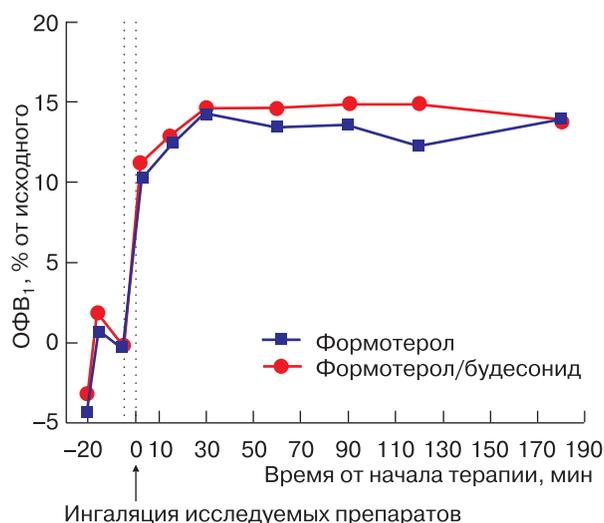


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ после ингаляции формотерола или формотерола/будесонида у больных с обострением БА и бронхиальной обструкцией, резистентной к действию сальбутамола.

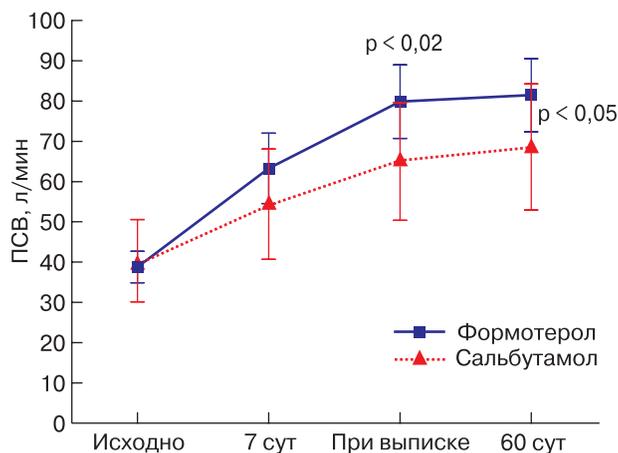


Рис. 2. Динамика утренней ПСВ в группах (на фоне лечения Форадилом или сальбутамолом через небулайзер).

формотерола у больных достигался более полный контроль БА и были выше показатели спирометрии, а число ночных пробуждений оказалось на 34% меньше, чем при использовании сальбутамола. Среди участников исследования 52,1% заявили, что в качестве средства для купирования симптомов БА они отдадут предпочтение формотеролу, 24,6% отдали предпочтение сальбутамолу, а остальные не определились с выбором оптимального препарата. Частота нежелательных явлений при использовании формотерола и сальбутамола не различалась (47 и 50 случаев). Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции респираторного тракта (9 случаев на фоне терапии формотеролом и 18 – при использовании сальбутамола), головная боль (5 и 4 случая) и ухудшение течения БА (4 и 5 случаев).

В недавно опубликованном исследовании **Bateman E.D. et al.** [15] показано, что применение формотерола у больных с обострением БА эффективно даже в тех

случаях, когда пациенты не отвечают на применение β_2 -агонистов короткого действия. В данное рандомизированное двойное слепое исследование было включено 115 больных с тяжелым обострением БА, рефрактерным к действию сальбутамола. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составлял в среднем 40% от должного, а прирост ОФВ₁ после ингаляции 400 мкг сальбутамола – лишь 2% по сравнению с исходным уровнем.

Больные были рандомизированы в две терапевтические группы:

- будесонид/формотерол 320/9 мкг в виде порошкового ингалятора – по 2 ингаляции дважды с интервалом в 5 мин (общая доза – 1280/36 мкг);
- формотерол 9 мкг в виде порошкового ингалятора – по 2 ингаляции дважды с интервалом в 5 мин (общая доза – 36 мкг).

Первичной точкой для оценки эффективности служил прирост ОФВ₁ через 90 мин после ингаляции, вторичными точками – изменения ОФВ₁ и частоты дыхания через 180 мин после ингаляции.

Несмотря на то что бронхиальная обструкция у больных, включенных в исследование, была рефрактерной к действию сальбутамола, в обеих группах в ходе исследования было отмечено увеличение ОФВ₁. Группы статистически значимо не отличались между собой по степени прироста ОФВ₁ спустя 90 и 180 мин после начала лечения (рис. 1). Также между исследуемыми группами не было выявлено различий по доле пациентов, не ответивших на терапию. Оба терапевтических режима одинаково хорошо переносились.

В нашей стране также имеется опыт применения формотерола у больных с обострением БА. В частности, проведено клиническое исследование 53 больных, госпитализированных в стационар с тяжелым обострением БА. Пациенты были рандомизированы для лечения сальбутамолом (по 2,5 мг через небулайзер в режиме по потребности) или формотеролом (Форадил 12 мкг по 1 ингаляции через порошковый ингалятор Аэролайзер 2 раза в сутки и дополнительно до 2 ингаляций в сутки в режиме по потребности). Все пациенты также получали пероральные глюкокортикостероиды: метилпреднизолон 24 мг/сут или преднизолон 30 мг/сут. Наблюдение за больными проводилось как во время их пребывания в стационаре, так и после выписки.

Больные, получавшие Форадил, демонстрировали на момент выписки достоверно более высокие показатели спирометрии с более ранним увеличением ПСВ (рис. 2), а также у них отмечалось достоверно меньшая выраженность симптомов уже к 7-му дню лечения (рис. 3).

Примечательно, что больные, применявшие по потребности Форадил, реже прибегали к дополнительным ингаляциям препарата. За весь период наблюдения никто из пациентов не применял максимальное число ингаляций Форадила в сутки. В первые 3 дня лечения все пациенты в группе Форадила использовали не более 3 доз бронхолитика в сутки, тогда как сальбутамол через небулайзер пациенты применяли по 4–6 ингаляций в сутки.

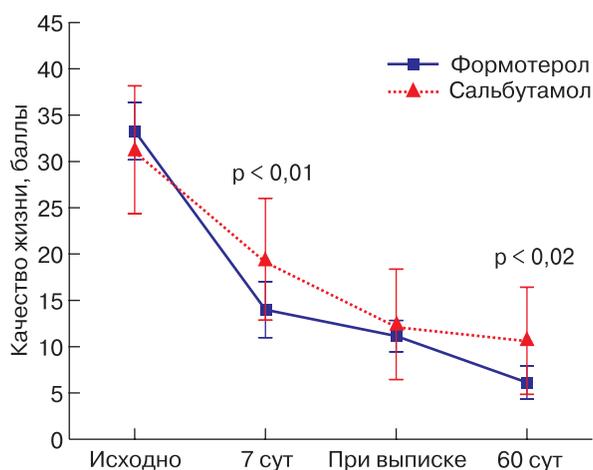


Рис. 3. Динамика качества жизни больных БА в группах (по вопросу Asthma Control Questionnaire).

У больных, получавших Форадил, не было зафиксировано значимого удлинения интервала QT на ЭКГ или других нежелательных явлений, связанных с применением исследуемого препарата.

Таким образом, клинико-фармакологические особенности формотерола делают его перспективным для ис-

пользования у больных с обострением БА, а также в качестве бронхолитика, назначаемого в режиме по потребности.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (MD), 2005.
2. McIvor R.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 924.
3. Giannini B. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1671.
4. Hanania N.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 1353.
5. Kips J.C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 3. P. 996.
6. van Schayck C.P. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 240.
7. Van Veen A. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16. № 3. P. 153.
8. Castle W. et al. // Br. Med. J. 1993. V. 306. P. 1034.
9. Nelson H.S. et al. (SMART Study Group) // Chest. 2006. V. 139. P. 15.
10. Novartis. Drug Regulatory Affairs: Foradil Aerolizer 12 mcg. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_02_01-Novartis-Foradil.pdf
11. Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 787.
12. Ind P.W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 859.
13. Tattersfield A.E. et al. // Lancet. 2001. V. 357. P. 257.
14. Cheung D. et al. for the OZON study group // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 504.
15. Bateman E.D. et al. // Respir. Res. 2006. V. 7. P. 13. ●

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

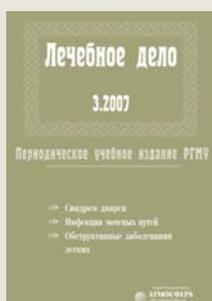


Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".



Продолжается подписка на журнал "Лечебное дело" – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.