

Применение ингаляционных пролонгированных бронходилататоров при лечении больных ХОБЛ

И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с необратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов риска (главным из которых является курение) и протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы [1–4].

Авторы международных и отечественных рекомендаций справедливо считают **бронходилататоры** препаратами первой линии для лечения больных ХОБЛ. В случаях недостаточного контроля симптомов рекомендуется комбинированное лечение бронходилататорами, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ начиная со II стадии (средней тяжести) [1–6].

Доказано, что у больных ХОБЛ бронходилататоры **длительного действия (ДД)** по сравнению с бронходилататорами **короткого действия (КД)** и **ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС)** оказывают более выраженное влияние на одышку и жизненную емкость легких (ЖЕЛ). Это подчеркивает исключительно важное значение пролонгированных бронходилататоров как препаратов первой линии в лечении больных со стабиль-

ным течением ХОБЛ. В табл. 1 отражена эффективность бронходилататоров и ИГКС в отношении различных проявлений и последствий ХОБЛ, согласно стандартам Европейского респираторного и Американского торакального обществ (ERS/ATS) [5, 6].

При стабильном течении ХОБЛ предпочтение отдается **бронходилататорам ДД** – тиотропию и β_2 -агонистам ДД, которые назначаются начиная со II стадии заболевания (средней тяжести). При обострении ХОБЛ рекомендуется применение бронходилататоров КД по потребности независимо от стадии болезни.

Одним из широко применяемых в клинической практике ингаляционных β_2 -агонистов ДД является **формотерол**, сочетающий длительное действие с быстрым началом бронхорасширяющего эффекта. Цель настоящего обзора – проанализировать новые данные по клинико-функциональной эффективности и безопасности формотерола и его сочетания с тиотропием при лечении ХОБЛ.

Сравнение эффективности формотерола, тиотропия и их комбинации

В 2005 г. опубликованы данные многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого перекрестного исследования van Noord J.A., Aumann J.L. [7], в ходе которого сравнивалась эффективность и безопасность формотерола (Форадил), тиотропия (Спиривы) и их комбинации у больных ХОБЛ различной степени тяжести. В исследовании принимали

участие 3 центра из Бельгии и Нидерландов. Исследование состояло из 2-недельного скрининга с последующей рандомизацией и 3 основных лечебных периодов по 6 нед (суммарная продолжительность курса – 20 нед).

Критерии включения:

- возраст ≥ 40 лет;
- стаж курения ≥ 10 пачек-лет;
- установленный диагноз ХОБЛ по критериям GOLD [1];
- ОФВ₁ $\leq 60\%$ от должного;
- отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%$.

Критерии исключения:

- наличие бронхиальной астмы;
- наличие аллергического ринита;
- эозинофилия крови (≥ 600 клеток в мм³);
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- прогрессирующая сердечная недостаточность;
- наличие показаний для кислородотерапии;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- глаукома;
- наличие респираторной инфекции или обострения ХОБЛ в течение последних 6 нед перед скрининговым визитом.

В исследование был включен 71 пациент (56 мужчин), из них со II (средне-тяжелой) стадией ХОБЛ – 20 человек (28%), с III (тяжелой) стадией – 44 (62%), с IV (крайне тяжелой) – 7 (10%). Другие характеристики пациентов:

средний возраст	64,9 $\pm$ 9,4 года
стаж курения	37,7 $\pm$ 20,0 года
ОФВ ₁	37,2 $\pm$ 8,6% от должного
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	37,9 $\pm$ 7,9%

Игорь Викторович Лещенко – профессор курса пульмонологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург.

Наталья Александровна Эсаулова – врач-ординатор пульмонологического отделения МО «Новая больница», г. Екатеринбург.

Таблица 1. Эффективность бронходилататоров и ИГКС в отношении различных проявлений и последствий ХОБЛ [5, 6]

Препараты	Параметры								
	ОФВ ₁	ЖЕЛ	одышка	качество жизни	обострения	толерантность к физической нагрузке	скорость снижения ОФВ ₁	смертность	НЯ
β ₂ -агонисты КД	+ (А)*	+ (В)	+ (А)	Н.д.	Н.д.	+ (В)	Н.д.	Н.д.	Иногда
Ипратропия бромид	+ (А)	+ (В)	+ (А)	– (В)	+ (В)	+ (В)	–	Н.д.	Иногда
β ₂ -агонисты ДД	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (В)	–	Н.д.	Редко
Тиотропий	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (А)	+ (В)	Н.д.	Н.д.	Редко
Теофиллины	+ (А)	+ (В)	+ (А)	+ (В)	Н.д.	+ (В)	Н.д.	Н.д.	Выражены
ИГКС	+ (А)	Н.д.	+ (В)	+ (А)	+ (А)	Н.д.	–	Н.д.	Иногда

* В скобках приведены уровни доказательности данных.

Обозначения: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, НЯ – нежелательные явления, Н.д. – нет данных.

Исходно пациенты получали: ингаляционные β₂-агонисты – 68 (95,8%), ингаляционные антихолинергические препараты – 59 человек (83,1%), ИГКС – 63 (88,7%), системные глюкокортикостероиды – 2 (2,8%).

В процессе наблюдения проводилась спирометрия, суточная пикфлоуметрия и оценка потребности в сальбутамоле в течение суток.

В течение 6 нед каждого из трех периодов наблюдения пациенты получали один из трех **режимов терапии**:

- тиотропий (ингаляции 18 мкг тиотропия через ингалятор Хандихалер утром и плацебо через ингалятор Аэролайзер 2 раза в день);
- формотерол (ингаляции формотерола 12 мкг через Аэролайзер (Форадил) 2 раза в день и плацебо через Хандихалер утром);
- комбинацию формотерол + тиотропий (ингаляции формотерола 12 мкг утром и плацебо через Аэролайзер вечером, 18 мкг тиотропия утром через Хандихалер).

На момент начала лечения исследуемыми препаратами средние показатели **ОФВ₁** составляли 1,04 ± 0,29 л. ОФВ₁ составил после 6 нед лечения тиотропием 1,127 л, Форацилом – 1,091 л, комбинацией тиотропий + Форацил – 1,134 л, различия между Форацилом и комбинацией препаратов достоверны (p < 0,05). При оценке данных 24-часовой спирометрии максимальный прирост ОФВ₁ фиксировался при применении комбинации бронходилататоров через 2 ч после ингаляции. В то же время существенных различий между тремя режимами тера-

пии по показателю ОФВ₁ в вечернее время (21 ч) не отмечалось.

Через 3 нед лечения **потребность в сальбутамоле** была значительно меньше при комбинированной терапии Форацилом и тиотропием по сравнению с другими режимами (табл. 2).

Пиковая скорость выдоха через 3 нед лечения комбинацией формотерола и тиотропия превышала таковую у больных, получавших монотерапию тиотропием или формотеролом.

Статистически значимых различий по **частоте нежелательных явлений** между изучаемыми режимами терапии отмечено не было.

В данном исследовании доказано преимущество сочетанного применения при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ двух бронхорасширяющих препаратов с различными механизмами действия. Показано, что совместное применение тиотропия и формотерола 1 раз в сутки (утром) по бронходилатационному эффекту в ночное время не уступает тиотропию или формотеролу (при использовании 2 раза в сутки), а в дневное время достоверно превосходит каждый из этих препаратов.

Сравнение безопасности формотерола и сальбутамола

В 2006 г. закончено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором у больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ сравнивалась безопасность и переносимость больших доз формотерола (Форацила) и β₂-агониста КД сальбутамола [8]. После периода скрининга, во время которого проводилось обучение правильной технике использования ингалятора Аэролайзер, пациенты были рандомизированы на две группы и в течение 3 последовательных дней получали ингаляции од-

Таблица 2. Суточная потребность в сальбутамоле (дозы) [7]

Потребность в сальбутамоле	Режим терапии		
	тиотропий	формотерол (Форацил)	формотерол (Форацил) + тиотропий
В течение дня	2,41 ± 0,14	2,37 ± 0,14	1,81 ± 0,13*
В течение ночи	0,56 ± 0,05	0,52 ± 0,05	0,52 ± 0,05

* Различия с другими режимами достоверны, p < 0,003.

Таблица 3. Характеристика групп [8]

Показатели	Группы	
	формотерол (n = 17)	сальбутамол (n = 16)
Число мужчин	14	13
Возраст, годы	52,8 (45–64)*	54,1 (45–64)
Масса тела, кг	73,8 (59,0–99,7)	74,4 (59,0–99,7)
ОФВ ₁ , л	1,84 (1,14–2,84)	1,80 (1,03–2,80)
Концентрация глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л	5,02 (4,33–5,77)	4,81 (3,50–5,49)
Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	4,74 (3,94–5,26)	4,53 (3,50–5,30)
Длительность интервала QT _c , мс	414,3 (381,0–441,0)	415,8 (384,0–447,0)

* В скобках везде приведен 95% доверительный интервал.

Таблица 4. Прирост $ОФВ_1$ в ответ на ингаляции формотерола и салбутамола* [8]

Время, ч	Прирост $ОФВ_1$ **	
	формотерол	салбутамола
0–24	51,4	47,7
24–48	52,6	46,1
48–72	51,3	48,4
0–72	155,3	142,2

* Различия между группами достоверны во все временные интервалы, $p < 0,05$.

** Площадь под фармакодинамической кривой.

Таблица 5. Характеристика групп [9]

Показатели	Группы	
	формотерол (n = 97)	плацебо (n = 107)
Возраст, годы	62,1 ± 8,9	62,7 ± 10,1
Доля мужчин, %	51,5	52,3
Стаж курения, пачек-лет	45	47
$ОФВ_1$, л	1,36 ± 0,57	1,36 ± 0,51
$ОФВ_1$, % от должного	44,4 ± 14,1	45,0 ± 14,3
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	51,9 ± 11,8	52,9 ± 11,6

ного из препаратов: формотерола в суточной дозе 96 мкг или салбутамола в суточной дозе 2400 мкг.

Безопасность и переносимость сравниваемых препаратов оценивалась каждые 24 ч: измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), длительность корригированного интервала QT (QT_c) на ЭКГ, а также концентрации калия и глюкозы в сыворотке крови (забор крови производили за 15 мин перед ингаляцией, а затем через 1, 2, 3 и 4 ч). Исходно группы были сопоставимы по изучавшимся параметрам (табл. 3).

В обеих группах больных **уровень калия** в сыворотке крови незначительно понизился по сравнению с исходным. При этом не было установлено различий между группами по кон-

центрации калия в крови в любой из 3 суточных периодов измерения, а также по интегральному показателю за 72 ч. Гипокалиемия ($< 3,2$ ммоль/л) зафиксирована у 4 пациентов, принимавших формотерол, и у 6 пациентов, принимавших салбутамола.

Повышение **концентрации глюкозы** в сыворотке крови в ответ на ингаляции формотерола и салбутамола было недостоверным ($p > 0,05$) и переходящим. Максимальные показатели гликемии за время исследования составили в группе формотерола 12,77 ммоль/л, в группе салбутамола – 12,38 ммоль/л. В каждом из суточных периодов из-

мерения группы не различались по уровню гликемии, равно как и по интегральной оценке гликемии за 72 ч.

Максимальное увеличение **ЧСС** в группе формотерола наблюдалось до 88,9 в 1 мин, в группе салбутамола – до 89,9 в 1 мин ($p > 0,05$).

В обеих группах больных зарегистрировано одинаковое удлинение **интервала QT_c** в среднем до 439 мс ($p = 0,8$), прирост интервала QT_c у пациентов каждой группы не превышал 30 мс. В 3-и сутки наблюдения у больных, принимавших формотерол, удлинение интервала QT_c было несколько больше, чем в группе салбутамола ($p < 0,01$), а в остальные периоды и суммарно за 72 ч группы не различались по длительности интервала QT_c . В группе больных, получавших

формотерол, у 2 пациентов было зарегистрировано по 1 эпизоду удлинения интервала QT_c выше пограничных значений – до 461 и 460 мс. В группе салбутамола у 1 пациентки отмечались многократные эпизоды удлинения интервала QT_c до максимально допустимых значений (456 мс) и 1 эпизод его удлинения до 481 мс.

При проведении спирометрии (каждые 24 ч в течение 3 сут) оценивался **прирост $ОФВ_1$** в ответ на ингаляцию Форадила в дозе 24 мкг или салбутамола (600 мкг). Форадил привел к достоверно большему приросту $ОФВ_1$ по сравнению с салбутамолом (табл. 4).

Терапия высокими дозами формотерола или салбутамола в целом хорошо переносилась участниками исследования. **НЯ** были зарегистрированы у 4 пациентов, применявших формотерол (головная боль – 2 случая, гастроэнтерит и запор – по 1 случаю), и у 2 человек в группе салбутамола (головная боль и тремор). Все **НЯ** были нетяжелыми и не потребовали дополнительной терапии.

Таким образом, доказана безопасность применения Форадила в очень высоких дозах (до 96 мкг/сут) у больных ХОБЛ и более выраженное бронхолитическое действие по сравнению с салбутамолом. Это свидетельствует о возможности использования Форадила при ухудшении контроля симптомов ХОБЛ (по требованию) даже у пожилых пациентов.

Сердечно-сосудистая безопасность формотерола в сравнении с плацебо

В США проведено многоцентровое (23 центра) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором изучалась безопасность применения Форадила у пожилых больных ХОБЛ ($n = 204$), в том числе при наличии сопутствующей патологии органов кровообращения (стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе) [9]. После вводного периода 1-я группа больных получала Форадил через Аэролайзер

Таблица 6. Результаты холтеровского мониторингирования ЭКГ (частота нарушений сердечного ритма, эпизодов в 1 ч) [9]

Виды нарушений	Группы			
	Форадил		плацебо	
	до лечения	в конце лечения	до лечения	в конце лечения
Наджелудочковая экстрасистолия	21 ± 81,5	22 ± 80,6	17 ± 47,5	37 ± 129,6
Наджелудочковая тахикардия	0,26 ± 1,8	0,29 ± 1,36	0,31 ± 1,28	0,84 ± 5,78
Желудочковая экстрасистолия	25 ± 57	35 ± 131	46 ± 182	30 ± 101
Желудочковая тахикардия	0,01 ± 0,05	0,2 ± 0,08	0,05 ± 0,35	0,05 ± 0,48

в дозе 12 мкг 2 раза в сутки в течение 8 нед, 2-я – плацебо в таком же режиме. Группы исходно были сопоставимы (табл. 5).

Наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы проводили с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. ЧСС у больных обеих групп не увеличивалась в результате лечения и не различалась между группами. В группе, получавшей Форадил, **нарушения сердечного ритма** клинически были зарегистрированы у 4 (4,1%) пациентов, в группе плацебо – у 2 (1,9%), различия недостоверны. Частота развития желудочковых и наджелудочковых аритмий по данным холтеровского мониторирования ЭКГ также не различалась между группами (табл. 6). Продолжительность интервала QT_c не превышала нормальных значений у пациентов обеих групп.

Среди **НЯ** встречались боль в спине, головная боль, обострение ХОБЛ, инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, кандидоз полости рта. Суммарно **НЯ** регистрировались в группе Форадил в 26 случаях (27,1%), в группе плацебо – в 33 (31%).

Таким образом, в данном исследовании установлена сердечно-сосудистая безопасность применения Форадил у больных ХОБЛ в дозе 12 мкг 2 раза в день.

Заключение

Приведенные результаты исследований подтверждают эффективность и безопасность Форадил и его комбинации с тiotропием в лечении ХОБЛ.

Сочетанное применение Форадил и тiotропия у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ позволяет уже через 3 нед лечения сократить потребность в сальбутамол и улучшить функциональные показатели легких в большей степени, чем монотерапия каждым из этих препаратов.

Использование Форадил в больших дозах (до 96 мкг в сутки)

в течение 3 дней у больных ХОБЛ обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект по сравнению с сальбутамол, не вызывая электролитных нарушений и кардиотоксического действия.

Длительное (в течение 8 нед) применение Форадил в дозе 12 мкг 2 ра-

за в день безопасно в отношении сердечно-сосудистых **НЯ** у пожилых больных ХОБЛ, в том числе имеющих патологию сердца. ●

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



УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!

Форадил формотерол

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме. 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. **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 бронхиальной астмой тяжелого течения 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. В случае необходимости дополнительно можно применить 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) в день, но не чаще чем 2 дня в неделю. 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. Кормление грудью. **Предосторожности.** Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточности, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. После начала лечения Форадилем пациентам следует продолжать противовоспалительную терапию без изменений. Риск развития тяжелой гипокалиемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы 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. **Взаимодействие.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дисопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, нервозность, 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. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

“НОВАРТИС ФАРМА АГ”, ПРОИЗВЕДЕНО “НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ” ШВЕЙЦАРИЯ

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисес Инк.:** 123104 Москва, Б. Папашевский пер., 15; тел: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru