

ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКИ — КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: lordara@mail.ru
ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: tatpulmo@mail.ru
РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ ШАЙМУРАТОВ, ординатор кафедры фтизиопульмонологии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: russtem@gmail.com

Реферат. Проведен анализ литературы, посвященной безопасности длительно действующих ингаляционных агонистов β_2 -адренорецепторов. Описаны механизмы действия этих препаратов. Помимо сальметерола и формотерола — препаратов, прочно занявших место в клинической практике, представлены данные по индакатеролу — β_2 -агонисту с 24-часовым действием.

Ключевые слова: длительно действующие ингаляционные β_2 -агонисты, безопасность, сальметерол, формотерол, ХОБЛ, бронхиальная астма.

LONG-ACTING β_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS — CLINICAL PROFILE AND SAFETY

A.A. VIZEL, I.YU. VIZEL, R.I. SHAYMURATOV

Abstract. The safety and clinical profile of inhaled long-acting β_2 -agonists: a systematic review. Possible mechanisms of long-acting β_2 -agonists are also described. In addition to existing long-acting β_2 -agonists (salmeterol and formoterol) we present data about novel β_2 -agonist — indacaterol with a 24-h duration of action.

Key words: long-acting β_2 -agonists, safety, salmeterol, formoterol, COPD, bronchial asthma.

Диагностика и лечение таких хронических obstructивных заболеваний легких, как бронхиальная астма и ХОБЛ, являются предметом изучения и постоянного усовершенствования. Бронхолитическая терапия уже третий век является одним из столпов лечения этих заболеваний, но в последние два десятилетия в этой сфере достигнуты значительные успехи, один из которых — создание бронхолитиков длительного действия.

Время продолжительности эффекта длительно действующих β_2 -агонистов зависит не столько от структуры молекулы, сколько от ее способности диффундировать в двойной слой фосфолипидов клеточной мембраны. При вдыхании β_2 -агониста достигается высокая концентрация вещества в перилимфарной жидкости бронхов. К примеру, сальметерол надолго задерживается в ткани, что подтверждается экспериментами *in vitro*, когда эффект бронходилатации достигался даже после десятикратной «отмывки» вещества из препарата. В более поздних экспериментах перед аппликацией сальметерола и формотерола проводилась предварительная обработка ткани карбахолом. Интересно, что формотерол продемонстрировал более стабильную миорелаксацию. Более того, в дыхательных путях формотерол способен противостоять ацетилхолин-индуцированному сокращению гладких мышц более 6 ч при условии непрерывной перфузии бронхиального дерева (использовался изолированный препарат бронхов). Сальбутамол (β_2 -агонист короткого действия) представляет собой гидрофильную молекулу, которая

не проникает через липидный двойной слой и быстро выводится вследствие микроциркуляции. Формотерол обладает умеренно липофильными свойствами, это частичное равновесие позволяет ему быстро «зайти» в мембрану и «задержаться» там. Сальметерол обладает высокими липофильными свойствами и не способен проникать далее первого слоя мембраны. Диффузионная теория позволяет сделать несколько выводов. Например, при аппликации сальметерола и минимальная и максимальная концентрации вызовут такой же максимальный эффект (так как число молекул, способных проникнуть за липидный бислой, ограничено) при условии длительного наблюдения за миорелаксацией. Это подтвердилось экспериментально: при увеличении концентрации и времени аппликации сальметерола эффект наступил раньше, но на силу эффекта (продолжительность) это не повлияло. Напротив, для формотерола увеличение концентрации и времени аппликации повлияло и на время наступления эффекта, и на продолжительность. Данная теория также объясняет несоответствие между концентрацией β_2 -агонистов в плазме и продолжительностью бронходилатации [1].

В 2006 г. сотрудники института биомедицинских исследований компании «Новартис» (Великобритания) представили результаты преclinical исследований нового, хирально чистого ингаляционного агониста β_2 -адренорецепторов — индакатерола, обладающего липофильными свойствами. По аффинности индакатерол (73%) уступает формотеролу (90%) (если

принимать эффект, развивающийся при введении изопrenalина, за 100%). Функциональный профиль селективности индакатерола в отношении человеческих β_1 -адренорецепторов сходен с формотеролом, тогда как профиль селективности в отношении β_3 -адренорецепторов сходен с таковым у формотерола и сальметерола. В эксперименте на изолированной трахее морской свинки было установлено быстрое начало действия индакатерола [(30±4) мин], сходное с формотеролом и салбутамолом, и большая продолжительность действия [(529±99) мин], сопоставимое с сальметеролом. В эксперименте на живой морской свинке при введении порошка интратрахеально индакатерол подавлял бронхоспазм, вызванный 5-гидрокси-триптамином как минимум в течение 24 ч, тогда как сальметерол, формотерол и салбутамол действовали в течение 12, 4 и 2 ч соответственно. При ингаляции через небулайзер анестезированным обезьянам резус все вещества ингибировали пропорционально дозе бронхоспазма, вызванного метахолином, при этом индакатерол вызывал наиболее долгий бронхопротективный эффект и наименьшее учащение сердечных сокращений при равной степени антибронхоконстрикторной активности [2].

Таким образом, длительно действующие β_2 -селективные агонисты (ДДБА) представлены в клинике уже тремя препаратами — *сальметерол*, *формотерол* и *индакатерол*. Среди применяемых лекарственных форм — монопрепаратов и комбинаций — наиболее широко применяется формотерол.

Сальметерол и формотерол обладают сопоставимым по силе и продолжительности бронхорасширяющим действием, однако формотерол отличается быстрым началом действия (3—5 мин), что расширяет возможности его применения в клинической практике с точки зрения использования в качестве как базисного лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы (только в комбинации с ИГКС), так и терапии по требованию. Такие свойства формотерола обусловлены тем, что он является полным агонистом β_2 -адренорецепторов (сальметерол — частичный; но правильнее будет сказать, что у формотерола более высокий аффинитет с β_2 -адренорецепторами), что обеспечивает большую эффективность препарата, но в то же время более интенсивно по сравнению с сальметеролом снижает уровень ионов калия в сыворотке крови. Тем не менее безопасность длительного применения формотерола при более больших дозах, чем рекомендовано производителем, не оценивалась. Поэтому крайне важно проинструктировать пациента, что формотерол следует использовать только раз в 12 ч [3].

Кроме того, широко обсуждается вопрос безопасности применения ДДБА в лечении бронхообструктивных заболеваний, возможных отличий между отдельными представителями этого класса, определению безопасных дозировок для каждого из них.

Проблемы безопасности применения короткодействующих β_2 -адреномиметиков (КДБА) обсуждаются с момента их появления. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) было показано, что КДБА фенотерол (широко используемый сегодня при ХОБЛ и бронхиальной астме) при монотерапии в дозирующем аэрозольном ингаляторе (ДАИ) увеличивает риск смерти у больных БА. Относительный риск смерти среди больных, получавших фенотерол через ДАИ, составил 1,55, а в группе с особенно тяжелой БА

(поступали в течение последнего года в стационар и получали системные оральные стероиды) относительный риск смерти при применении ДАИ фенотерола был 13,29 [4]. Эта публикация не стала причиной отказа от применения фенотерола или его комбинации с ипратропием по потребности при БА и ХОБЛ любой степени тяжести вне зависимости от приема ИГКС. В то же время эксперты FDA (EPR3, 2007) отмечали, что употребление более двух ДАИ (почему именно ДАИ?, почему не были учтены дозирующие порошковые ингаляторы — ДПИ?) β_2 -агонистов короткого действия является фактором риска смерти от БА. Место КДБА в лечении БА и ХОБЛ — терапия по требованию. Лечащие врачи должны строго контролировать, как часто пациенты используют КДБА, чтобы избежать неоправданно частого их применения и подмены ими базисной терапии (согласно GINA 2010 при контролируемой астме препараты по требованию должны применяться не более 2 раз в нед) [5].

Применение КДБА и ДДБА по потребности является самыми распространенным и понятным (не всегда оптимальным и правильным) для больных подходом к облегчению собственного состояния. В РКИ, посвященном безопасности и эффективности применения формотерола и салбутамола по потребности «в реальной жизни» больных БА «RELIEF», дети и взрослые ($n=18\,124$) были рандомизированы и получали в течение 6 мес формотерол-турбухалер 4,5 мкг или салбутамол 200 мкг ДАИ. Нежелательные события (НС), связанные с БА, снижались при применении формотерола [1,098 (12,3%) против 1,206 (13,5%) салбутамола], частота связанных с БА серьезных НС была сходной [108 (1,2%) против 121 (1,4%)], однако, как это ни парадоксально, при лечении формотеролом было больше связанных с БА прекращений лечения [89 (1,0%) versus 48 (0,5%)]. Время до первого обострения увеличивалось, а поддерживающая терапия и терапия по потребности уменьшались при применении формотерола. Проведенное исследование в условиях реальной практики показало, что формотерол, применявшийся по потребности, имел сходный с салбутамолом профиль безопасности, и его применение сопровождалось уменьшением симптомов БА и обострений [6]. Интернисты и пульмонологи из Швеции также отмечали возможность применения формотерола по требованию. В двойном слепом перекрестном РКИ было рандомизировано 26 больных со стабильной и обратимой БА, которым назначали разовые дозы формотерола (Окис-Турбухалер®): 2×9 мкг — низкая доза и 6×9 мкг — повышенная доза, салбутамола (Вентолин-Дискхалер®): 3×400 мкг и 9×400 мкг соответственно, а также плацебо. Было сделано заключение о том, что ингаляция формотерола приводила к длительной бронходилатации, тогда как системные эффекты формотерола и салбутамола были сходными. То есть клинически значимое расширение бронхов без системных эффектов было значительно большим при применении формотерола, чем салбутамола [7].

Таким образом, место β_2 -адреномиметиков в лечении БА следующее: КДБА — терапия по требованию; что касается ДДБА, то они могут применяться в качестве терапии по требованию в составе комбинации с ИГКС (так называемая «SMART-терапия», препарат Симбикорт-Турбухалер®), либо применяться с целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или неизбежным воздействием известного аллергена, за 15 мин до предполагаемого

контакта с аллергеном или до нагрузки (препараты Форадил®, Форадил Комби® согласно инструкции к препаратам).

Мы ни в коей мере не допускаем монотерапию ДДБА при БА, но проведенные ранее (до наложения FDA запрета на монотерапию) исследования позволяют судить об их действии и уровне безопасности при БА. Кокрейновские эксперты из Австралии (за 4 года до введения ограничения на монотерапию ДДБА при БА!) в метаанализе работ по данным на октябрь 2002 г. (85 исследований) отмечали эффективность и безопасность сальметерола ксинафоата и формотерола фумарата при БА, причем в **21 исследовании ИГКС были запрещены**, а в 35 применяли либо ИГКС, либо кромоны. Они отметили достоверные преимущества ДДБА в сравнении с плацебо: было достоверно меньше симптомов, реже применяли медикаменты по потребности и выше было качество жизни. Однако риск обострений был ниже среди взрослых, регулярно получавших ИГКС. Тем не менее было сделано заключение о необходимости исследования применения ДДБА у детей в возрасте до 12 лет с легким течением БА, **не получавших ИГКС** [8]. В 2005 г. в новостном издании ВОЗ со ссылкой на Канадское торакальное общество формотерол в дозе 4,5 мкг (Окис-Турбухалер®) одобрялся для терапии по требованию при БА для лиц старше 12 лет [9]. Однако уже в 2007 г. австралийская группа экспертов проанализировала 67 РКИ, в которых было рандомизировано 42 333 участника (включая РКИ компании GSK «SMART»), и было сделано заключение об увеличении частоты обострений БА у детей. Авторы отметили проблемы безопасности применения ДДБА у больных БА, не получающих ИГКС, а также у афроамериканцев в сравнении с белыми. Дифференцированного анализа по сальметеролу и формотеролу представлено не было [10].

Исследование «SMART» (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), опубликованное в 2006 г., стало определяющим в ограничении применения ДДБА как монотерапии при БА [11]. В нем было изучено 26 355 пациентов старше 12 лет, не получавших ранее ДДБА, и установлен рост смертей, связанных с БА и состоянием дыхательной системы в сравнении с плацебо. При этом значительно большему риску при лечении сальметеролом были подвержены афроамериканские пациенты. При рассмотрении субпопуляций при скрининге афроамериканцы имели более низкую пиковую скорость выдоха, меньше пользовались ИГКС, имели более высокий процент госпитализации и вызовов неотложной помощи по сравнению с европеоидной популяцией. Неизвестно, что повлияло на такие результаты: поведение пациентов или генетическая предрасположенность. Следует подчеркнуть, что пациенты, страдающие бронхиальной астмой и гомозиготные по 16-аминокислотной позиции в аллели гена β_2 -адренорецептора — Arg/Arg, могут испытывать трудности с контролем бронхиальной астмы при использовании β_2 -агонистов [12], а частота генетических вариаций в β_2 -адренорецепторах у афроамериканской популяции выше.

Исследование было прекращено досрочно и вскоре FDA ввел запрет на применение ДДБА без ИГКС при лечении БА, но не ХОБЛ. Запрет этот присутствует и в последней редакции GINA (декабрь, 2010) и касается он не только сальметерола, но и формотерола как препарата того же класса.

В заключении экспертов EPR3 (2007) приводится ряд РКИ, где риск серьезных нежелательных событий (СНС) при БА в той или иной степени повышается при лечении сальметеролом, тогда как аналогичных работ по формотеролу не приведено. Более того, цитируются результаты РКИ, проведенного в США, в котором формотерол в суточных дозах 24 мкг и 48 мкг не приводил к повышению риска тяжелых обострений БА [13].

Если изучение безопасности сальметерола «SMART» было проведено при участии экспертов компании разработчика GlaxoSmithKlein, то данные о безопасности применения формотерола мы находим в публикациях, анализирующих РКИ, производителей формотерола компаний «AstraZeneca» и «Новартис». Исследователи из Канады провели оценку возможности увеличения смертности от БА, сердечных и всех других причин при использовании формотерола на основании анализа всех рандомизированных, контролируемых в параллельных группах исследованиях БА компании AstraZeneca длительностью от 3 до 12 мес, в которых применяли формотерол. Среди 49906 рандомизированных по формотеролу пациентов было только 8 связанных с астмой смертей (0,34 на 1000 пациентов-лет, 92% получали ИГКС) и 2 (0,22 на 1000 пациентов-лет) среди 18 098 пациентов, не получавших формотерол (83% с ИГКС). Относительный риск был недостоверен (RR 1,57; 95% CI 0,31-15,1). Связанные с БА СНС (приводящие к более чем в 90% случаев к госпитализации) были достоверно ниже среди пациентов, рандомизированных по формотеролу (0,75% против 1,10%; RR 0,68; 95% CI 0,57-0,81). СНС кардиологического профиля не увеличивались, а связанные с БА — достоверно снижались при применении формотерола [14]. Исследователи из Калифорнии оценили риск серьезных связанных с БА событий среди больных, получавших формотерол, на основании метаанализа 45 РКИ, организованных компанией «Новартис». Отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI) были рассчитаны между формотеролом (2 раза в день), альбутеролом (сальбутамолом 4 раза в день) и плацебо. Больные были рандомизированы по группам: формотерол ($n=5367$), плацебо ($n=2026$) и альбутерол ($n=976$). Было отмечено 2 смерти. В одном случае это была смерть от обострения БА при лечении формотеролом, вот втором при лечении плацебо от геморрагического панкреатита. Статистически достоверных различий в обострении БА при лечении формотеролом и плацебо у взрослых и подростков не было, и только у детей большая частота госпитализаций была у получавших формотерол в сравнении с плацебо (OR 8,4; 95% CI; 1,1-65,3). Тенденция к меньшему числу обострений была отмечена среди получавших ИГКС в начале исследования. Приведенные выше данные подтверждают современные рекомендации избегать монотерапии ДДБА и использовать ДДБА при БА только в комбинации с ИГКС [15].

Один из последних обзоров РКИ представили Канадские пульмонологи, в котором оценивали безопасность сальметерола и формотерола, а также безопасность исходов лечения с учетом и без учета одновременного применения ИГКС. Эксперты пришли к следующему мнению. Феномен маскировки воспаления при использовании ДДБА в случае недостаточной дозы ИГКС подчеркивает возможность ошибки в оценке реального риска. Недолечивание с помощью ИГКС и различные дозы ИГКС во многих исследованиях являются главными

факторами, определяющими заключение о безопасности ДДБА. Метаанализ FDA при отборе исследований с обязательным применением ИГКС показал отсутствие достоверного увеличения такого комплекса неблагоприятных исходов, как летальность от БА, интубации и госпитализации. Дополнительная терапия ДДБА эффективна и безопасна, если доза ИГКС адекватна для лечения воспаления дыхательных путей [16].

Появившийся на Российском фармацевтическом рынке в начале 2011 г. индакатерол (Онбрез-Бризхалер®) — β_2 -адреномиметик с 24-часовой продолжительностью действия — позиционируется пока только как препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ. В большой серии РКИ II—III фаз было показано, что индакатерол даже в дозах, значительно превышающих терапевтические, обладал минимальными системными эффектами (влияние на калий, сахар крови, QT-интервал) при быстром начале действия и суточной бронходилатации [17, 18]. Британскими учеными при поддержке компании «Новартис» было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ. Исследование состояло из четырех плацебо-контролируемых этапов, в трех из которых сравнивались индакатерол и другие бронхолитики (1 раз в день тиотропий или 2 раза в день сальметерол или формотерол) у 4 833 пациентов с ХОБЛ от умеренной до тяжелой. Бронхолитический эффект индакатерола был значительно больше выражен по сравнению с формотеролом и сальметеролом и был похож на эффект тиотропия. Профиль безопасности был похож на плацебо [19]. Бронхолитическая активность индакатерола была доказана в РКИ при бронхиальной астме [20], однако именно запрет на монотерапию ДДБА ограничивает его применение при БА, ведь его бронхорасширяющий (а значит и «маскирующий») эффект в 2 раза дольше, чем у имеющихся на рынке ДДБА. В анонсах разрабатываемых лекарственных средств с мая 2009 г. речь идет о комбинации ДДБА/ИГКС — индакатерол/мометазон с ингалятором Твистхалер. Такая комбинация, применяющаяся 1 раз в сутки, перспективна как для ХОБЛ, так и для БА. В то же время перспективно создание комбинации ДДБА и холиноблокатора с 24-часовым действием; в частности анонсируется сочетание индакатерол/гликопирроний. Также при поддержке компании «Новартис» было проведено РКИ, сравнивающее кардио- и цереброваскулярную безопасность применения индакатерола по сравнению с тиотропином, сальметеролом и формотеролом у больных ХОБЛ. Было показано, что индакатерол по сравнению с плацебо не увеличивает риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Во всех группах (включая плацебо) большинство нежелательных событий произошло у больных с уже имеющимися сердечно-сосудистыми факторами риска. Риск инфаркта, инсульта, внезапной смерти был незначительно больше у индакатерола по сравнению с плацебо. Частота встречаемости увеличенного интервала QT (>60 мс) была низкой во всех случаях (0—0,5% против 0,3% в группе плацебо). Холтеровское мониторирование в подгруппе пациентов, получавших индакатерол, тиотропий и плацебо, не показало значимого влияния индакатерола или тиотропия на развитие аритмии. Число умерших было ниже по сравнению с плацебо, с тенденцией к снижению риска при приеме индакатерола (ОР — 0,30; $p=0,054$) [21].

Таким образом, современная респираторная медицина вошла в эпоху длительно действующих монопре-

паратов и комбинаций, которые при быстром начале действия обеспечивают суточный контроль над болезнью. Проведенные РКИ подтвердили их безопасность. Реальная клиническая практика расставит все на свои места. Не секрет, что комбинация короткодействующих адреномиметиков и холиноблокаторов применяется 30 лет, и появление новых генериков таких сочетаний свидетельствует о сохранении их клинической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson, G.P. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? / G.P. Anderson, A. Linden, K.F. Rabe // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol. 7, № 3. — P.569—578.
2. Battram, C. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(r)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1hquinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action / C. Battram, S.J. Charlton, B. Cuenoud [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Vol. 317, № 2. — P.762—770.
3. West, L.M. Long-acting beta2-adrenoreceptor agonists: salmeterol and formoterol / L.M. West // J. of Malta College of Pharmacy Practice. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P.11—14.
4. Crane, J. Fenoterol and asthma death / J. Crane, N. Pearce, C. Burgess, R. Beasley // N. Z. Med. J. — 1989. — Vol. 102, № 871. — P.356—357.
5. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2010. — URL: <http://ginasthma.org>
6. Pauwels, R.A. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial / R.A. Pauwels, M.R. Sears, M. Campbell [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22, № 5. — P.787—794.
7. Lötvall, J. Long duration of airway but not systemic effects of inhaled formoterol in asthmatic patients / J. Lötvall, J. Ankerst // Respir. Med. — 2008. — Vol. 102, № 3. — P.449—456.
8. Walters, E.H. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma / E.H. Walters, J.A. Walters, M.D. Gibson // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Vol. 4.
9. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Beta-2 agonists — Increased risks of asthma-related deaths. — 2005. — Vol. 4.
10. Walters, E.H. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid / E.H. Walters, M.D. Gibson, T.J. Lasserson, J.A. Walters // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 1.
11. Nelson, H.S. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol / H.S. Nelson, S.T. Weiss, E.R. Bleecker [et al.] // Chest. — 2006. — Vol. 129, № 1. — P.15—26.
12. Glassroth, J. The role of long-acting β -agonists in the management of asthma: analysis, meta-analysis, and more analysis / J. Glassroth // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144, № 12. — P.936—937.
13. Wolfe, J. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo / J. Wolfe, C. Laforce, B. Friedman [et al.] // Chest. — 2006. — Vol. 129, № 1. — P.27—38.
14. Sears, M.R. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials / M.R. Sears, A. Ottosson, F. Radner, S. Suissa // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33, № 1. — P.21—32.
15. Kemp, J. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis / J. Kemp, L. Armstrong, Y. Wan [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2011. — Vol. 107, № 1. — P.71—78.
16. Sears, M.R. Safe use of long-acting β -agonists: what have we learnt? / M.R. Sears // Expert. Opin. Drug Saf. — 2011. — Vol. 10, № 5. — P.767—778.
17. Donohue, J.F. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD / J.F. Donohue, D. Singh, O. Kornmann [et al.] //

- Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2011. — Vol. 6. — P.477—492.
18. Pascoe, S. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily beta2-agonist bronchodilator, in subjects with COPD / S. Pascoe, C. Reynolds, W. Pleskow [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 49, № 2. — P.153—161.
19. Jones, P.W. Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD / P.W. Jones, N. Barnes, C. Vogelmeier [et al.] // Prim. Care Respir. J. — 2011. — Vol. 20. [Epub ahead of print].
20. Beeh, K.M. Indacaterol, a novel inhaled beta2-agonist, provides sustained 24-h bronchodilation in asthma / K.M. Beeh, E. Derom, F. Kanniss [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29, № 5. — P.871—878.
21. Worth, H. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD / H. Worth, K.F. Chung, J.M. Felser [et al.] // Respir. Med. — 2011. — Vol. 105, № 4. — P.571—579.

© Щербакова А.Г., 2011

УДК 616.8-009.832-07-08

НЕЙРОКАРДИОГЕННЫЕ ОБМОРОКИ

АРИНА ГЕННАДЬЕВНА ЩЕРБАКОВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: arina.scherbakova@gmail.com

Реферат. В статье рассматриваются особенности диагностики и подходы к лечению нейрокардиогенных обмороков.

Ключевые слова: нейрокардиогенные обмороки, диагностика, лечение нейрокардиогенных обмороков

NEUROCARDIOGENIC SYNCOPE

A. G. SCHERBAKOVA

Abstract. The article presents analysis of diagnosing syncope and different treatment strategies for neurocardiogenic syncope.

Key words: neurocardiogenic syncope, diagnostics, treatment strategies for neurocardiac syncope.

Внезапные нарушения сознания — одна из важнейших проблем клинической медицины, так как они могут быть проявлениями различной церебральной и соматической патологии. Одним из наиболее частых вариантов пароксизмальных расстройств сознания являются синкопальные (обморочные) состояния, представляющие собой приступы кратковременной потери сознания и нарушения постурального тонуса с расстройствами сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности и имеющие разнообразные патогенетические механизмы.

Обморок (синкопе) — приступ кратковременной, внезапной потери сознания с нарушением постурального тонуса и быстрым, полным, самостоятельным восстановлением нормального состояния. Слово синкопе имеет греческое происхождение (греч. *syn* — с, вместе; *koptein* — отрезать, обрывать), позже это слово переключалось в латинский язык — *syncope*, из которого оно пришло в музыкальную терминологию (синкопа). Однако в клинической медицине для обозначения патологических состояний принято пользоваться терминами, этимологически связанными с греческим языком, поэтому более верным является все-таки слово «синкопе». В русском языке слово «синкопе» является синонимичным слову обморок. В связи с особенностями МКБ-10, согласно которой и синкопе, и коллапс имеют одинаковый шифр (R-55), может сложиться впечатление о близости, если не о взаимозаменяемости этих терминов. На самом деле это не так. Неотъемлемым признаком обморока является потеря сознания, пусть даже на считанные секунды. Коллаптоидное же состояние характеризу-

ется резким падением артериального давления. Коллапс может привести к развитию обморока, но может пройти и без такового — с сохранением сознания. Согласно рубрикам МКБ-10 выделяются следующие виды обморочных состояний: психогенный обморок (F48.8); синокаротидный синдром (G90.0); тепловой обморок (T67.1); ортостатическая гипотензия (I95.1), в том числе неврогенная (G90.3), и приступ Стокса—Адамса (I45.9). Однако эта классификация, ориентированная в первую очередь на эпидемиологические аспекты применения, неудобна в практическом использовании. Актуальность диагностики и предупреждения обмороков обусловлена высокой их распространенностью и как косвенной (возможность травмы), так и прямой опасностью некоторых из них (в частности, аритмических) для здоровья и жизни больных. Следует заметить, что возможность получения травмы резко увеличивается при обмороках у лиц пожилого и старческого возраста. Вероятность травматизации особенно высока у пациентов, профессия которых связана с работой на высоте или с движущимися механизмами. Возникновение обморока у водителей, машинистов электропоездов и лиц аналогичных профессий может представлять опасность не только для больных, но и окружающих и может привести к тяжелым последствиям. Повторяющиеся синкопе оказывают значительное влияние на качество жизни. Физическое повреждение вследствие синкопе сопоставимо с хроническими заболеваниями, такими как хронический артрит, рецидивирующее депрессивное расстройство средней степени тяжести и терминальная стадия патологии почек.