

Опыт применения формотерола fumarата при хронических заболеваниях легких с бронхообструктивным синдромом у детей

И.К.Волков, О.Ф.Лукина, И.Е.Смирнов, А.Г.Кучеренко, И.Д.Фесенко, О.В.Тыло

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Исследована эффективность препарата формотерола fumarата у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, протекающими с бронхообструктивным синдромом, и его влияние на воспалительный процесс в бронхолегочной системе у 24 детей в возрасте от 7 до 17 лет. Группу сравнения составили 14 больных с бронхиальной астмой (проведен 51 курс терапии). Результаты исследования показали, что терапия формотеролом является обоснованной и эффективной у больных с хроническими заболеваниями легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом. Исследование профиля цитокинов показало, что после 14-дневного курса применения формотерола содержание IL-2 и IL-8 в крови обследованных детей уменьшалось соответственно в 1,5 и 1,8 раза ($p < 0,05$); концентрация IL-4 в крови уменьшилась в 1,8 раза, уровень IL-10 увеличился более чем в 2 раза, а содержание TGF- β повысилось в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем. Эти изменения указывают, что на фоне лечения формотеролом повышенная продукция противовоспалительных цитокинов (особенно IL-10) может в значительной степени ингибировать образование и секрецию провоспалительных интерлейкинов не только активированными T-лимфоцитами, но и эпителием бронхов.

Ключевые слова: формотерол, хронические воспалительные заболевания легких, дети, интерлейкины

Experience with formoterol fumarate in children with chronic pulmonary diseases and bronchobstructive syndrome

I.K.Volkov, O.F.Lukina, I.E.Smirnov, A.G.Kucherenko, I.D.Fisenko, O.V.Tylo

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The efficacy of Formoterol fumarate in the treatment of 24 children (from 7 to 17 years old) with bronchobstructive syndrome against the background of chronic inflammatory pulmonary diseases as well as its influence on inflammatory process in bronchopulmonary system was studied. 19 patients had congenital malformation of lungs, in 5 cases there were diagnosed local pneumosclerosis with bronchiectasis (chronic pneumonia). The comparison group consisted of 14 patients with bronchial asthma. 51 course of the therapy was developed. The results of the study were showing the validity and effectiveness of Formoterol in the treatment of children with chronic pulmonary diseases and accompanying bronchobstructive syndrome. Cytokines content in blood of the examined patients after 14 days of the treatment with Formoterol were decreased consistently in 1,5 and 1,8 times ($p < 0.05$); the concentration of IL-4 was decreased in 1,8 times, the level of IL-10 increased more than in 2 times and TGF- β content increased in 1.4 times in comparison with initial level. All these changes are showing that increased production of antiinflammatory cytokines (especially IL-10) against the background of treatment with Formoterol can inhibit largely of formation and secretion of antiinflammatory interleukins, not only by activated T-lymphocyte but also by bronchial epithelium.

Key words: Formoterol, chronic inflammatory pulmonary diseases, children, interleukins

Хронические воспалительные заболевания легких являются важной проблемой детской пульмонологии. Особенностью течения этих болезней в настоящее время является частое выявление бронхообструктивного синдрома. Он не только является ведущим симптомокомплексом при таких заболеваниях, как бронхиальная астма и обструктивный бронхит, но и нередко сопровождается хроническими заболеваниями легких, име-

ющие в своей основе морфологические изменения в легких (врожденные пороки развития, локальный пневмосклероз и др.). Патогенез бронхообструктивного синдрома при этих состояниях сложен и включает в себя комплекс причин. Среди них можно отметить бронхомалацию, деформацию бронхов, воспалительные изменения бронхиальной стенки, мукостаз и бронхоспазм. Многообразие причин, определяющих течение хронических воспалительных заболеваний легких, отражается на терапевтических подходах, выборе лекарственных средств. Бронхорасширяющие препараты являются важной составной частью комплексного лечения этих больных.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности препарата формотерола fumarат (Форадил, Novartis Pharma, Швейцария) у детей с хроническими забо-

Для корреспонденции:

Волков Игорь Константинович, доктор медицинских наук, руководитель отделения пульмонологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-9331

Статья поступила 12.01.2004 г., принята к печати 20.05.2004 г.

леваниями легких, протекающими с бронхообструктивным синдромом, и его влияния на воспалительный процесс в бронхолегочной системе.

Формотерол является пролонгированным селективным β_2 -адреностимулятором, оказывает бронхорасширяющее действие при активации меньшего числа рецепторов, благодаря чему обладает свойствами полного агониста и связывается с рецепторами обратимо. Препарат действует как на центральные, так и на периферические дыхательные пути [1]. В клинических исследованиях установлено, что формотерол обладает расслабляющим действием на гладкую мускулатуру на всем протяжении бронхиального дерева, активирует мукоцилиарный клиренс, обладает бронхопротективным действием против «прямых» и «непрямых» бронхоконстрикторных стимулов, обладает противовоспалительной активностью за счет стабилизации тучных клеток и других клеток, участвующих в воспалении, а также уменьшает проницаемость сосудов легких [1–3]. В многочисленных публикациях освещается опыт применения формотерола при бронхиальной астме различной степени тяжести как у взрослых, так и у детей, а также при хронической обструктивной болезни легких у взрослых. Однако до настоящего времени оценка эффективности и безопасности применения форадила при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей, исключая бронхиальную астму, не проводилась.

Пациенты и методы

В исследование были включены 38 детей (21 мальчик и 17 девочек) в возрасте 7–17 лет. Больные получили 51 курс лечения Форадилом.

Первую группу составили 5 пациентов с хронической пневмонией, которые получили 6 курсов терапии формотеролом. Объем поражения легких составлял 4–6 сегментов и сопровождался деформацией бронхов в виде цилиндрических бронхоэктазов.

Вторую группу составили 15 больных с врожденными пороками развития легких. Дети этой группы суммарно получили 23 курса лечения препаратом.

Четыре пациента с сочетанием бронхиальной астмы легкого течения и врожденных пороков развития легких вошли в 3 группу и получили 8 курсов терапии Формотеролом. У этих больных, помимо морфологических изменений в легких, подтвержденных данными рентгенологического и бронхологического исследования, отмечались проявления бронхиальной астмы в виде типичных приступов удушья, возникавших на фоне ОРВИ или при физической нагрузке. У этих пациентов содержание общего IgE составляло в среднем, $370,5 \pm 68,5$ МЕ/л ($55\text{--}571$ МЕ/л). По результатам проведения кожных проб с неинфекционными аллергенами сенсibilизация к бытовым аллергенам умеренной и слабой степени выраженности была выявлена у всех больных, к эпидермальным аллергенам слабой степени – у 3, к пыльцевым аллергенам – также у 3 пациентов.

Среди больных, составивших 2 и 3 группы, у 9 детей выявлена гипоплазия одной или двух долей легких, у 2 – бронхомаляция, у 4 – синдром Вильямса-Кемпбелла и у 4 синдром первичной цилиарной дискинезии.

Группу сравнения составили 14 детей с atopической бронхиальной астмой легкого (6 пациентов) и среднетяжелого те-

чения (8 человек), которые получили по одному курсу терапии формотеролом в периоде обострения заболевания. Содержание общего IgE в сыворотке крови равнялось, в среднем $390,7 \pm 79,8$ МЕ/л ($42\text{--}1046$ МЕ/л). Кожное тестирование позволило выявить большую частоту сенсibilизации различной степени к бытовым аллергенам (высокой – у 3, умеренной – у 7 и слабой – у 2 больных) и пыльцевым аллергенам (высокой – у 3, умеренной – у 1 и слабой степени – у 7 детей). Достаточно часто встречалась сенсibilизация к эпидермальным аллергенам: у 4 – умеренной и у 4 больных – слабой степени. Еще у 4 пациентов была выявлена чувствительность слабой степени к пищевым аллергенам, трое имели лекарственную аллергию.

Все дети, включенные в исследование, получали Форадил в дозе 12–24 мкг дважды в день. Длительность курса терапии составляла в 34 случаях 2 нед, в 4-х – 1 мес и в 13 – 2 мес.

Перед началом лечения оценивались жалобы детей, проводилось клиническое обследование, в том числе, оценка аускультативной картины в легких. Всем 38 больным перед каждым из 51 курса терапии и в динамике проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом компьютерной флоуметрии с оценкой таких показателей, как ФЖЕЛ, ОФВ₁, ИТ, ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ в процентах к должной величине с последующим проведением фармакологической пробы с формотеролом на обратимость бронхиальной обструкции и степень чувствительности ребенка к исследуемому препарату. Оценка состояния бронхиальной проходимости, уровня поражения и степени выраженности патологических изменений проводилась в соответствии с «Методическими рекомендациями по функциональным методам исследования бронхиальной проходимости у детей» [4]. Контрольное исследование ФВД проводилось спустя 10 мин. и 2 ч после ингаляции 12 мкг сухого порошка Форадила. Степень обратимости бронхиальной обструкции определялась по приросту объема форсированного выдоха за 1 с, и в случае $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 190$ мл проба считалась положительной, а обструкция обратимой.

Оценка клинической эффективности терапии проводилась при анализе жалоб ребенка, данных клинического осмотра (оценка динамики аускультативных феноменов в легких), динамики функциональных показателей. Все пациенты в течение 14 дней терапии наблюдались в пульмонологическом отделении. Повторное исследование ФВД и клинических данных проводилось спустя 7, 14, 30 и 60 дней от начала лечения.

Кроме того, оценивалось влияние препарата на воспалительный процесс в респираторной системе. С этой целью у 15 больных из 2-й группы исследованы уровни ряда интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), а также трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в периферической крови до начала лечения и через 14 дней.

Результаты исследования

При индивидуальном анализе функциональных параметров у больных хронической пневмонией (1 группа) умеренные нарушения выявлялись чаще, чем значительные. Во 2-й группе умеренные нарушения проходимости бронхов встречались у 16 из 23 измерений параметров ФВД, значительные – в 7 случаях. В группах больных с сочетанной бронхолегочной патологией и бронхиальной астмой также преобладали обструктивные нару-

шения умеренной степени, то есть в 5 из 8 и 11 из 14 измерений показателей ФВД соответственно.

У детей с хронической пневмонией нарушения на уровне периферических отделов бронхиального дерева и генерализованная обструкция встречались с одинаковой частотой, в то время как при врожденных пороках развития бронхов и легких преобладали генерализованные (20 из 23 измерений). У больных 3-й и 4-й групп чаще встречались нарушения бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов, то есть в 5 из 8 и 9 из 14 измерений параметров ФВД соответственно.

После пробы с формотеролом наибольший прирост ОФВ₁ через 10 мин и 2 ч был отмечен у больных бронхиальной астмой, у детей 1-й, 2-й и 3-й групп показатель ΔОФВ₁ оказался приблизительно равным. При контрольном исследовании ФВД, спустя 2 ч после ингаляции 12 мкг препарата, прирост ОФВ₁ оказался еще значительно во всех группах, что можно связать с достижением 2-го пика концентрации препарата в крови, о чем будет сказано ниже.

При проведении бронходилатационного теста выявлено уменьшение как клинических симптомов бронхиальной обструкции, так и улучшение бронхиальной проходимости (по данным пневмотахометрии) у всех пациентов, включенных в исследование. Различие между группами заключалось в выраженности бронходилатационного ответа. Так, у больных бронхиальной астмой однократная ингаляция Форадила приводила в целом к нормализации показателей кривой поток-объем (КПО). У больных 3-й группы, как и у больных 1-й и 2-й групп, после однократной ингаляции отмечалось увеличение всех показателей КПО, но полной обратимости бронхиальной обструкции достигнуто не было. Частичная обратимость обструкции бронхов, по данным пробы с бронходилататором, объясняет смешанный генез этого явления и подтверждает второстепенную роль бронхоспазма в формировании бронхообструктивного синдрома при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях, не ассоциированных с бронхиальной астмой.

Контрольное исследование ФВД через 7 дней от начала терапии показало достоверное увеличение объемных показателей (ФЖЕЛ, ОФВ₁) во всех группах больных. Улучшение ПСВ выявлено у больных 2-й, 3-й и 4-й групп. Необходимо отметить, что изменение скоростных показателей, отражающих бронхиальную проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов, происходило в группах неодинаково. Так, максимальный прирост был отмечен у больных бронхиальной астмой, в меньшей степени – у больных хронической пневмонией и врожденными пороками бронхолегочной системы. Увеличение параметров МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ у больных с сочетанной патологией было недостоверным (табл. 1).

При проведении компьютерной флоуметрии на 14-й день лечения выраженной динамики значений функциональных параметров не было отмечено, т.е. максимальное увеличение показателей происходило на 1-й неделе.

Лечение формотеролом в течение 1 мес получили 17 больных, из которых 3 ребенка были с хронической пневмонией, 5 детей с врожденными пороками развития бронхов и легких, 1 ребенок с сочетанной патологией и 8 детей с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы. При сравнении показателей КПО спустя 1 мес от начала терапии с исходными данными также отмечено улучшение бронхиальной проходимо-

Таблица 1. Изменение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с хроническими заболеваниями легких на фоне лечения форадилом

Параметры	Группы исследования / количество курсов терапии			
	Группа 1 N = 6	Группа 2 N = 23	Группа 3 N = 8	Группа 4 N = 14
ОФВ₁				
1. До лечения	74,33 ± 3,38	70,0 ± 2,68	74,75 ± 5,23	81,42 ± 4,84
2. Через 7 дней	80,16 ± 3,75	76,08 ± 2,8	79,5 ± 5,47	99,78 ± 2,22
	<i>p</i> _{1,2} < 0,05	<i>p</i> _{1,2} < 0,0001	<i>p</i> _{1,2} < 0,02	<i>p</i> _{1,2} < 0,0008
3. Через 14 дней	82,0 ± 3,14	76,21 ± 2,77	77,37 ± 4,35	102,28 ± 2,93
	<i>p</i> _{1,3} < 0,01	<i>p</i> _{1,3} < 0,00005	<i>p</i> _{1,3} = 0,1	<i>p</i> _{1,3} < 0,004
Индекс Тиффно				
1. До лечения	90,16 ± 1,16	91,43 ± 1,32	80,62 ± 3,9	88,92 ± 3,74
2. Через 7 дней	96,16 ± 1,32	92,73 ± 1,53	83,0 ± 4,15	99,78 ± 2,46
	<i>p</i> _{1,2} < 0,01	<i>p</i> _{1,2} = 0,1	<i>p</i> _{1,2} = 0,1	<i>p</i> _{1,2} < 0,001
3. Через 14 дней	96,5 ± 1,2	91,3 ± 1,45	81,0 ± 3,41	101,28 ± 2,87
	<i>p</i> _{1,3} < 0,01	<i>p</i> _{1,3} = 0,9	<i>p</i> _{1,3} = 0,79	<i>p</i> _{1,3} < 0,003
ПСВ				
1. До лечения	82,83 ± 5,1	77,82 ± 4,24	92,75 ± 7,11	77,71 ± 6,13
2. Через 7 дней	92,16 ± 7,43	87,3 ± 4,09	100,75 ± 6,7	94,71 ± 3,94
	<i>p</i> _{1,2} = 0,1	<i>p</i> _{1,2} < 0,0005	<i>p</i> _{1,2} < 0,03	<i>p</i> _{1,2} < 0,002
3. Через 14 дней	90,5 ± 4,77	86,39 ± 4,55	93,62 ± 5,8	98,71 ± 4,03
	<i>p</i> _{1,3} = 0,1	<i>p</i> _{1,3} < 0,002	<i>p</i> _{1,3} = 0,78	<i>p</i> _{1,3} < 0,002
МОС₅₀				
1. До лечения	49,16 ± 2,74	45,04 ± 2,46	45,37 ± 5,57	51,14 ± 4,58
2. Через 7 дней	58,33 ± 3,15	51,73 ± 3,24	49,5 ± 6,71	74,28 ± 3,76
	<i>p</i> _{1,2} < 0,01	<i>p</i> _{1,2} < 0,001	<i>p</i> _{1,2} = 0,14	<i>p</i> _{1,2} < 0,00002
3. Через 14 дней	61,0 ± 4,76	51,47 ± 2,92	47,12 ± 5,73	77,57 ± 5,17
	<i>p</i> _{1,3} < 0,02	<i>p</i> _{1,3} < 0,0007	<i>p</i> _{1,3} = 0,28	<i>p</i> _{1,3} < 0,002

Различия в показателях МОС₂₅ и МОС₇₅ недостоверны.

сти по всем параметрам, за исключением некоторого снижения ФЖЕЛ у больных 1-й группы. В то же время полученные изменения были достоверными только у детей с бронхиальной астмой и недостоверными у больных 1-й и 2-й групп, что, вероятно, связано с недостаточным числом наблюдений.

При индивидуальном анализе данных обнаружено, что у одного ребенка с хронической пневмонией через 1 мес после начала терапии полностью нормализовались параметры ФВД, у двух детей сохранялись умеренные генерализованные нарушения бронхиальной проходимости. У детей 2-й группы в целом улучшилось большинство показателей, но нарушения проходимости бронхов сохранялись: у четырех детей – умеренные нарушения в периферических отделах и у одного – генерализованные. У одного пациента из 3-й группы через 1 мес существенной динамики отмечено не было, но несколько возросли показатели ПСВ и МОС₂₅. У большинства детей с бронхиальной астмой (6 человек) сохранялись нормальные функциональные показатели, достигнутые к 2-недельному контрольному исследованию. Только у двух больных со среднетяжелым течением заболевания, имевших исходно значительные генерализованные нарушения, восстановление нормальной бронхиальной проходимости происходило гораздо медленнее. У этих детей по окончании 1 мес терапии были выявлены умеренные нарушения бронхиальной проходимости периферических отделов.

Через 2 мес лечения (13 больных) улучшение показателей КПО выявлено у детей во 2-й группе, значимое только для ОФВ₁, и достоверное улучшение функциональных параметров у 6 детей с бронхиальной астмой.

У всех обследованных детей после 2-х мес терапии не отмечено клинических симптомов бронхиальной обструкции, но сохранялись умеренно выраженные нарушения проходимости мелких бронхов. У детей с легким и среднетяжелым течением бронхиальной астмы не возникало приступов затрудненного

дыхания или одышки даже при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, и сохранялись нормальные показатели КПО. Только у одного ребенка возникал посленагрузочный бронхоспазм при отсутствии каких-либо жалоб в спокойном состоянии, и отмечались умеренные обструктивные нарушения на уровне периферических бронхов. В связи с сохраняющимися жалобами и изменениями параметров ФВД по окончании курса лечения была усилена базисная противовоспалительная терапия.

За время наблюдения за всеми больными, получавшими формотерол, 2 ребенка предъявляли жалобы на возникновение умеренного тремора на 2-е сутки от начала лечения. В этих случаях лечение было продолжено, так как тремор был непродолжительным (в течение 30 мин) и имел тенденцию к самостоятельному исчезновению. Учитывая возможность снижения этого показателя при лечении формотеролом [1], проводился контроль уровня калия в сыворотке крови в течение 14 дней терапии у 16 больных. Проведенные исследования показали отсутствие снижения содержания калия в периферической крови ($p = 0,67$). По данным ЭКГ, на фоне лечения отрицательной динамики в состоянии сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

В табл. 2 представлена динамика уровня цитокинов у больных, получавших лечение препаратом. Исследование проведено у больных с врожденными пороками развития легких (2-я группа).

Динамика концентраций цитокинов в крови на фоне лечения форадилом характеризовалась существенным уменьшением уровней провоспалительных (IL-2, IL-8) и увеличением содержания противовоспалительных (IL-4, IL-10, и TGF- β). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении активности воспаления в респираторной системе под влиянием терапии формотеролом.

Обсуждение

Бронхорасширяющие препараты широко используются при лечении хронических заболеваний легких у детей, в том числе и тех, которые имеют в своей основе инфекционный процесс и/или морфологические изменения и протекают с бронхообструктивным синдромом. Наибольший интерес в последнее время представляют препараты, обладающие пролонгированным действием, что расширяет возможности терапии, особенно в детском возрасте. Опубликованы многочисленные данные, посвященные эффективности формотерола при бронхиальной астме у детей и взрослых. Эффект препарата связан с его механизмом действия и особенностями фармакокинетики [3, 5]. Установлено, что после ингаляции около 15% препарата всасывается легкими, обуславливая быстрое нарастание концентрации в плазме крови, достигая максимального уровня через

5 минут после ингаляции. Вместе с тем около 80% ингаляционной дозы проглатывается и всасывается из желудочно-кишечного тракта, благодаря чему через 2 часа после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает, с чем связано максимальное проявление бронхолитического эффекта формотерола [6, 7].

Связывание препарата с белками плазмы, в первую очередь с альбумином, составляет 61–64%, поэтому период полувыведения его составляет от 1,7 до 2,3 ч. Метаболизм препарата осуществляется в печени с образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой и сульфатами при участии изоферментов системы цитохрома P-450. Элиминируется формотерол в виде глюкуронидов с мочой (76%) и желчью (33%). После ингаляции в среднем около 6–9% дозы выводится с мочой в неизменном виде [1, 2, 8].

В ряде исследований по применению Форадила у больных бронхиальной астмой (как у взрослых, так и у детей) показано, что длительная терапия препаратом дает выраженный клинический эффект и приводит к улучшению показателей функции внешнего дыхания, сокращает сопутствующее применение препаратов для облегчения симптомов. В сравнительных исследованиях установлено, что длительная монотерапия формотеролом более эффективна, чем регулярное или по требованию использование β_2 -адреномиметиков короткого действия [1, 9]. В настоящее время доказанным является тот факт, что добавление пролонгированных β_2 -адреномиметиков к базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) у больных бронхиальной астмой любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ингаляционных ГКС, что является новым «золотым стандартом» лечения бронхиальной астмы [5, 6].

Имеются немногочисленные данные о применении формотерола при других хронических заболеваниях легких. Было показано, что он обеспечивает длительную бронходилатацию у больных хронической обструктивной болезнью легких, как при обратимой бронхиальной обструкции, так и при частично обратимой, а учитывая воздействие препарата на мукоцилиарный клиренс и противоотечное действие, возможно его использование и у пациентов с необратимой обструкцией [1]. Использование формотерола одобрено международными согласительными документами – GINA и GOLD – по лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [6, 10].


У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и вторичным бронхообструктивным синдромом в патогенезе бронхиальной обструкции определенную роль играет бронхоспазм. В основе бронхоспастического компонента лежат рефлекторные механизмы, а именно: нарушение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой, преобладание тонуса блуждающего нерва, блокада β_2 -адренорецепторов и другие [11–13]. У детей с аллергическими проявлениями, повышенным уровнем IgE в развитии бронхоспазма играют роль и аллергические механизмы. В связи с этим, одним из компонентов комплексной терапии у этих больных являются бронхоспазмолитические препараты, в том числе β_2 -адреностимуляторы короткого и длительного действия.

Изучению влияния формотерола на воспалительный процесс в респираторной системе посвящено немного работ. Результаты нашего исследования показали, что обострение хронических воспалительных заболеваний легких у детей сопря-

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови до и после лечения формотеролом

Цитокины	Концентрация	
	до лечения	после лечения
IL – 2 (нг/мл)	16,1 ± 3,3	54,7 ± 5,8
IL – 4 (нг/мл)	94,8 ± 6,7	35,1 ± 10,4
IL – 8 (нг/мл)	141,8 ± 14,6	10,7 ± 3,6*
IL – 10 (нг/мл)	30,3 ± 9,6*	51,8 ± 8,5*
TGF- β (пг/мл)	73,4 ± 6,9*	193,4 ± 24,3*

* по сравнению с исходными показателями различия достоверны ($p < 0,05$).



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

формотерол
Форадил[®]

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

Краткое описание

Селективный β_2 -адреномиметик. **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула – 12 мкг. **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимой или необратимой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой. **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12–24 мкг в день. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 5 лет, беременность и кормление грудью. **Предостережения:** после начала терапии Форадилом больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью. **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы. **Побочные действия:** иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек. **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером[®]. **Примечание:** прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ[®] можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисез Инк.:** 123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (095) 967-1270, 969-2175; факс: (095) 967-1268, www.novartis.ru

вождается высоким содержанием в крови провоспалительных цитокинов. Учитывая, что изученные интерлейкины имеют преимущественно лимфоцитарное происхождение, полученные данные свидетельствуют о том, что активированные при обострении воспалительного процесса клетки в больших количествах продуцируют цитокины, которые, в свою очередь, являются активными участниками инфекционного процесса. После применения формотерола содержание провоспалительных цитокинов (IL-2 и IL-8) в крови обследованных детей уменьшилось соответственно в 1,5 и 1,8 раза ($p < 0,05$). При этом концентрация IL-4 в крови уменьшалась в 1,8 раза, уровень IL-10 увеличился более чем в 2 раза, а содержание TGF- β повысилось в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем. Эти изменения указывают, что на фоне терапии повышенная продукция противовоспалительных цитокинов (особенно IL-10) может в значительной мере ингибировать образование и секрецию провоспалительных интерлейкинов не только активированными Т-лимфоцитами, но и эпителием бронхов. Особое значение IL-10 определяется широким спектром его ингибиторных функций, а также способностью стимулировать увеличенную экспрессию Fc γ -рецепторов на мембранах моноцитов для дополнительной фиксации иммунных комплексов, чем замыкается петля положительной обратной связи [14]. В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей с хроническими формами бронхолегочной патологии высокие уровни продукции противовоспалительных цитокинов не ассоциированы с низкими уровнями провоспалительных цитокинов. Очевидно, что цитокиновый баланс при хроническом течении бронхолегочных заболеваний у детей может значительно изменяться. При этом формотерол обеспечивает определенную стимуляцию эндогенной продукции противовоспалительных цитокинов.

Безопасность и переносимость формотерола были изучены как у взрослых больных, так и у детей. Результаты исследований подтверждают хорошую переносимость и безопасный клинический профиль препарата [1, 2, 9, 15–20]. В то же время свойственные всем β_2 -симпатомиметикам побочные эффекты возможны и при применении этого препарата. Это связано с расположением β_2 -рецепторов не только в бронхолегочной системе, но и в сердце, сосудах, скелетной мускулатуре, что объясняет возникновение таких нежелательных явлений, как сердцебиение, тремор, судороги и др.

Результаты настоящего исследования показывают, что бронхоспазмолитическая терапия Форадилем является обоснованной у больных с хроническими легочными заболеваниями, в основе которых лежат морфологические изменения и особенностью которых является сопутствующий бронхообструктивный синдром. Препарат способствует как уменьшению выраженности или полному исчезновению клинических симптомов бронхиальной обструкции, так и улучшению или нормализации параметров функции внешнего дыхания. Особенно ярко эффективность лечения продемонстрирована у больных с обратимой бронхиальной обструкцией, то есть у пациентов с бронхиальной астмой. У больных с хроническими воспалительными заболеваниями с помощью комплексной терапии, включающей длительно действующий бронхолитик Форадил, удалось добиться значимого улучшения функциональных показателей, в том числе у больных с сочетанием бронхиальной астмы и врожденных пороков развития легких.

Литература

1. Авдеев С.Н. Форадил (формотерола фумарат): значение и место в терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2002; 3: 111–22.
2. Geppe H.A. Формотерол в терапии бронхиальной астмы у детей. Педиатрическая фармакология 2003; 1(3): 64–8.
3. Bensch G., Berger W.E., Blochin B.M., et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 180–90.
4. Функциональные методы исследования бронхиальной проходимости у детей. Методические рекомендации. Под ред. И.С.Ширяевой. М., 1990; 22.
5. Kottakis J., Woods R., Le Gross V., Della Cioppa G. Clinical efficacy with formoterol in the absence of a response to salmeterol: a review. Int J Clin Pract 2001; 55(7): 476–9.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLB/WHO workshop report issued and revised 2002. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, Publication 2002; 02: 3659.
7. Ferrari M., Balestreri F., Barateri S., et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. Respiration 2000; 67: 510–5.
8. Bronsky E.A., Yegen U., Yeh C.M., et al. Foradil provides rapid and long protection against exercise-induced bronchospasm. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 407–12.
9. Stelmach I., Gorski P., Jerzynska J., et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 67–73.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 2701; April 2001.
11. Середа Е.В. Механизм бронхиальной обструкции при рецидивирующих обструктивных бронхитах и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей. Респираторные заболевания 2002; 4: 1–6.
12. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг, 1996; 176.
13. Лукьянов С.В. Состояние клеточной рецепции у детей с бронхообструктивными заболеваниями и влияние на нее лекарственных средств. Автореф. дисс. Е докт. мед. наук. М., 2002; 48.
14. Borish L. IL-10: Evolving concept. J Allergy Clin Immunol 1998; 101(3): 293–7.
15. Bensch G., Lapidus R.G., Levine B.E., et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol meter-dose inhaler. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 19–27.
16. Ketchell R.I., Jensen M.W., Spina D., O'Connor B.J. Dose-related effects of formoterol on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and histamine. Eur Respir J 2002; 19: 611–6.
17. Benhamou D., Cuvelier A., Muir J.F., et al. Rapid onset of bronchodilatation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). Respiratory Medicina 2001; 95: 817–21.
18. Dahl R., Greefhorst L.A., Nowak D., et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 778–84.
19. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E., et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. Chest 2002; 121: 1058–69.
20. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirez-Rivera A., et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. Chest 2001; 119: 1347–56.