

Различные режимы дозирования формотерола в терапии бронхиальной астмы

А.Н. Цой, В.В. Архипов

Несмотря на существование международных рекомендаций [1] по терапии **бронхиальной астмы** (БА) и все усилия врачей, реальный уровень контроля БА даже в экономически развитых странах остается на сравнительно низком уровне [2, 3]. В России больные БА, регулярно обращающиеся в поликлиники (данные анкетирования 1362 больных из 34 населенных пунктов РФ [4]), в среднем за месяц только 14 ночей не отмечают пробуждений из-за БА и только 6 дней свободны от симптомов БА. Особенно тревожным фактом является высокая частота тяжелых обострений БА в РФ: пациенты в среднем 5,6 раза в год вызывают скорую медицинскую помощь (СМП) и 2,6 раза госпитализируются в стационар по поводу обострения БА (не имели госпитализаций в течение года <40% опрошенных).

Сегодня основные надежды на улучшение ситуации с контролем БА связаны с широким внедрением **комбинированной терапии**. В частности, были созданы препараты с фиксированной комбинацией **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС) и **длительнодействующих β_2 -агонистов** (ДДБА) [5–9].

Однако это не означает, что концепция использования ИГКС и ДДБА по отдельности устарела и не отвечает потребностям больных. Напротив, можно констатировать, что ДДБА в нашей стране никогда широко не применялись, а их терапевтический потен-

циал недооценен практическими врачами. Например, в 2005 г. в РФ частота назначения ДДБА не превышала 16 случаев на 100 больных БА в год, постоянно их получали только 7,9% больных и лишь 2,1% – в комбинации с ИГКС [4].

Из числа ДДБА особый интерес для клиницистов представляет **формотерол**, так как он сочетает в себе свойства препаратов для базисной терапии БА и препаратов для быстрого купирования симптомов, т.е. может назначаться и постоянно, и по потребности (для облегчения симптомов БА).

Использование формотерола для купирования симптомов БА

Использование формотерола в качестве средства для купирования симптомов БА пока не нашло широкого применения в нашей стране, между тем его эффективность при назначении в режиме по потребности была подтверждена в ходе крупных клинических исследований.

В крупнейшем из таких исследований [10] приняло участие 18 124 взрослых и детей с БА, которые в течение 6 мес использовали для снятия симптомов **формотерол** по 4,5 мкг или **сальбутамол** по 200 мкг. Первичной конечной точкой служило время до первого обострения БА. Безопасность лечения оценивали по числу серьезных нежелательных явлений (НЯ), как связанных, так и не связанных с БА, и числу НЯ, из-за которых больные были вынуждены досрочно прекратить участие в исследовании. К серьезным НЯ относили: смерть больного, состояняя, угрожающие жизни, требующие

госпитализации или увеличивающие ее продолжительность.

В группе больных, использовавших по потребности формотерол, время до первого обострения БА (рис. 1) было существенно больше, чем при использовании сальбутамола, а риск обострений БА – на 14% ниже (отношение рисков 0,86, $p = 0,001$). При использовании формотерола снижался риск обращения за неотложной медицинской помощью (на 12%) и назначения глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь для лечения обострений БА (на 14%), а также обнаружена тенденция к уменьшению риска госпитализации (на 17%, $p = 0,14$).

Частота серьезных НЯ в исследуемых группах достоверно не отличалась. Частота связанных с БА серьезных НЯ в группах формотерола и сальбутамола составила 1,2 и 1,4%. Связанные с БА нежелательные явления (не отнесенные к числу серьезных) отмечались у 12,3% больных, использовавших формотерол, и у 13,5%, применявших сальбутамол. Досрочно прекратили участие в исследовании из-за НЯ, связанных с БА, 1% больных в группе формотерола и 0,5% – в группе сальбутамола.

Другое двойное слепое исследование у 357 больных БА, получавших высокие дозы ИГКС, также подтвердило безопасность формотерола при его назначении в качестве средства для купирования симптомов БА [11]. Больные были рандомизированы для терапии **тербуталином** или **формотеролом** в режиме по потребности на фоне приема формотерола в постоянной дозе (по 9 мкг дважды в день). В среднем больные использовали формотерол несколько реже, чем тербуталин

Алла Николаевна Цой – профессор кафедры клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова.
Владимир Владимирович Архипов – канд. мед. наук, доцент кафедры.

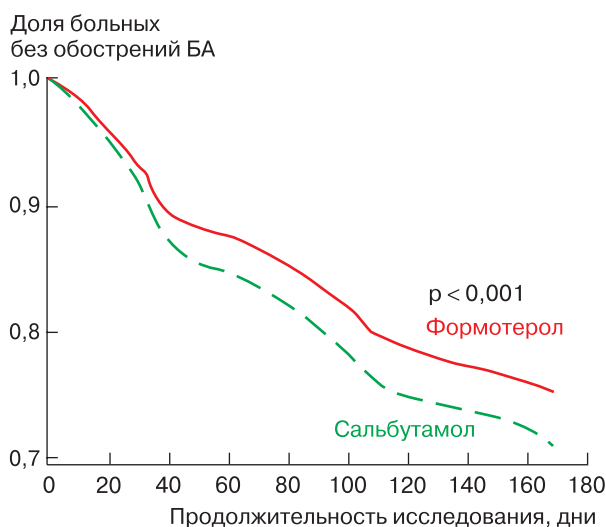


Рис. 1. Время до первого обострения БА при использовании формотерола или сальбутамола [10].

(2,16 и 2,34 ингаляции в день). При этом не было выявлено различий в профиле безопасности исследуемых средств (оценивались уровень калия в сыворотке крови, показатели ЭКГ и спирометрии, выраженность симптомов БА и частота НЯ). В группе, получавшей тербуталин, было отмечено статистически значимое увеличение числа сердечных сокращений (в среднем на 2,6 в 1 мин, $p = 0,03$). За время исследования (12 нед) было зарегистрировано 44 обострения БА в группе формотерола и 52 обострения у принимавших тербуталин. По времени до первого обострения БА исследуемые группы не различались.

Близкие результаты были получены в ходе другого рандомизированного исследования ($n = 362$), в котором сравнивалась эффективность формотерола и тербуталина [12]. У больных БА, принимавших формотерол, время до первого обострения было больше, чем при приеме тербуталина (относительный риск 0,55). Кроме того, больные в группе формотерола реже применяли бронхолитики по потребности и имели более значимый прирост пиковой скорости выдоха (ПСВ) за период исследования (11 и 8 л/мин).

В перекрестном исследовании OZON [13] у 211 больных БА, постоянно принимающих ИГКС, сравнивали эффективность в качестве средства для купирования симптомов **фор-**

мотерола (4,5 мкг) и **сальбутамола** (100 мкг). При приеме формотерола у больных достигался более полный контроль БА (в частности, число ночных пробуждений было на 34% меньше) и более высокие показатели спирометрии, чем при использовании сальбутамола. Из числа участников исследования 52,1% отдали предпочтение формотеролу как средству для купирования симптомов БА, 24,6% – сальбутамолу, остальные не определились с выбором оптимального для них препарата. Частота НЯ при использовании формотерола и сальбутамола практически не отличалась (47 и 50 случаев), наиболее частыми НЯ были инфекции респираторного тракта (9 и 18 случаев), головная боль (5 и 4 случая) и ухудшение течения БА (4 и 5 случаев).

Концепция гибкого дозирования формотерола и ИГКС

Дополнительные перспективы для использования у больных БА формотерола по потребности открывает концепция гибкого дозирования формотерола и ИГКС. В рамках данной концепции при первых признаках ухудшения течения БА увеличивают дозу формотерола и ИГКС. Таким образом, при легком обострении БА, не дожидаясь дальнейшего ухудшения состояния, пациенту увеличивают и дозу противовоспалительных препаратов, и объем бронхолитической терапии.

В многоцентровом (28 центров в 6 странах) рандомизированном открытом исследовании [14] сравнивалась эффективность **гибкого режима дозирования формотерола (Форадила) в сочетании с будесонидом** (в отдельных порошковых ингаляторах) и **серетидом** в фиксированной дозе. В исследование были включены 211 больных среднетяжелой БА, у которых в течение предшествовавшего года имели место курсы пероральных ГКС и обращения за неотложной ме-

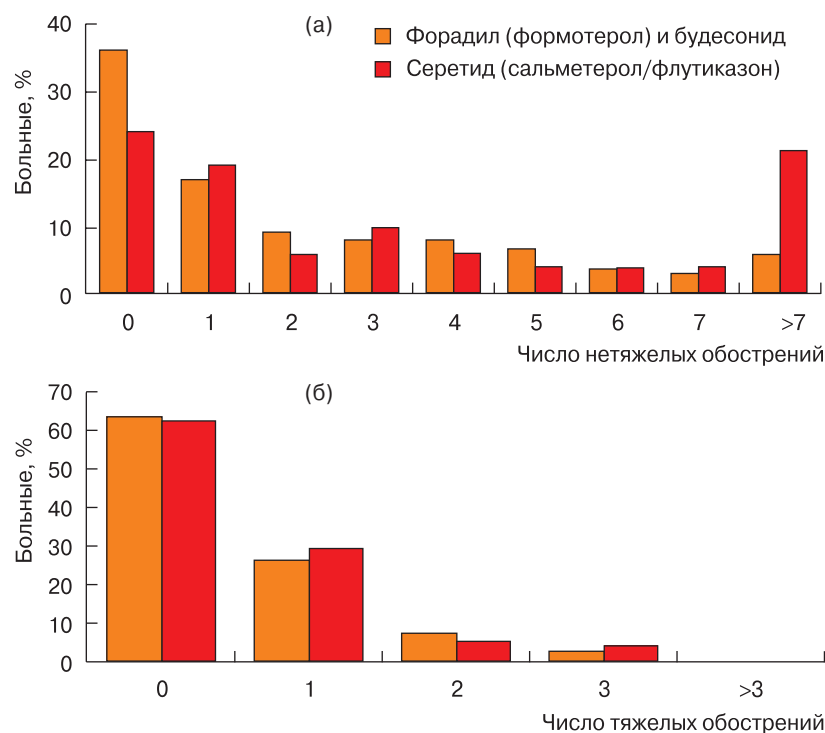


Рис. 2. Число обострений БА при лечении Форадилом в сочетании с будесонидом (гибкий режим дозирования в свободной комбинации) и серетидом в фиксированной дозе [14].

Семинары

дицинской помощью, а объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составлял $\geq 50\%$ от должного. После вводного периода (3–6 нед) больные были рандомизированы на две группы, в которых назначалось лечение:

- Форадил 12 мкг в сочетании с будесонидом 200 или 400 мкг (гибкий режим дозирования);

- серетид (сальметерол/флутиказон) в фиксированной дозе 50/100 или 50/250 мкг.

В обеих группах больные применяли исследуемые препараты дважды в день в течение 24 нед. При сохранении стабильного состояния и нормальной величины ПСВ ($>85\%$ от должной) пациенты должны были принимать исследуемые препараты в

обычной дозе. При снижении ПСВ до 85–65% от должной пациенты, получавшие серетид, продолжали использовать этот препарат в обычной дозе, а в группе гибкого дозирования больные должны были увеличить дозу будесонида до 1200 или 1600 мкг/сут на срок 2 нед. При ухудшении состояния и снижении ПСВ до уровня $<65\%$ от должной больным в обеих группах назначались ГКС внутрь.

В группе больных, получавших Форадил и будесонид, наблюдалось меньшее **число обострений БА**, чем при приеме серетиды в фиксированной дозе: хотя бы одно обострение за время исследования отмечалось у 29,2 и 36,1% ($p = 0,37$), а более одного обострения – только у 8,3% в группе Форадил/будесонида по сравнению с 15,5% в группе серетиды ($p = 0,16$). Число нетяжелых обострений было достоверно меньше при использовании Форадил/будесонида ($p = 0,007$), при сравнении числа тяжелых обострений статистически значимых различий выявлено не было (рис. 2). В итоге среднее число обострений у одного пациента в год при использовании гибкого режима дозирования Форадил/будесонида оказалось существенно меньшим, чем при терапии серетидом – 2,17 по сравнению с 4,93 ($p = 0,039$).

Еще одно преимущество Форадилы в сочетании с будесонидом по сравнению с приемом серетиды в фиксированной дозе заключалось в меньшей **частоте симптомов БА**: ночных (0,15 и 0,21 раза в сутки, $p = 0,04$) и дневных (0,22 и 0,3 раза в сутки). Как следствие, больные, получавшие Форадил, существенно реже применяли короткодействующие β_2 -агонисты – в среднем 0,18 раза в день и 0,11 раза в течение ночи, в то время как в группе Серетиды – 0,39 и 0,18 соответственно. Наконец, только 9,4% больных в группе Форадил/будесонида обращались к врачу за дополни-

**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 бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимой или необратимой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **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 применять 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 подклапаным 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 гипокальцемии 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. **Взаимодействия.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, 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. Палашевский пер., 15; тел: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru

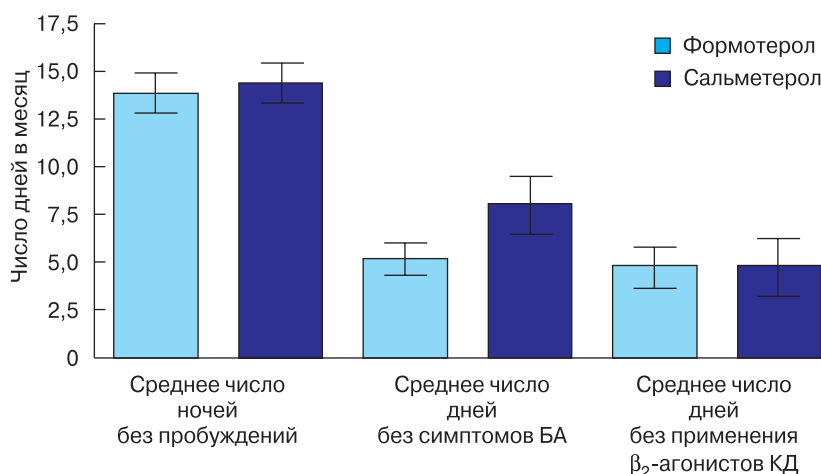


Рис. 3. Контроль БА при терапии с использованием формотерола или сальметерола: число дней в месяц, свободных от ночных/дневных симптомов БА, и дней без применения β_2 -агонистов короткого действия (КД) (различия статистически незначимы).

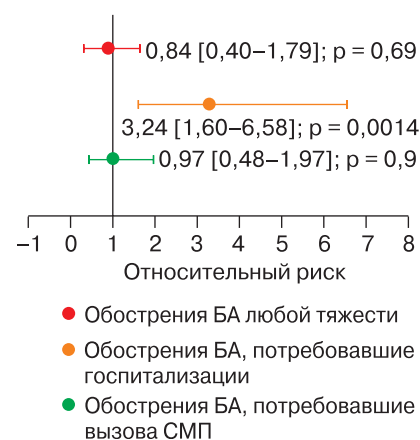


Рис. 4. Относительный риск обострений БА при лечении сальметеролом по сравнению с формотеролом (в скобках – 95% доверительный интервал).

тельной помощью при обострении БА (в группе сравнения – 14,4%).

В другом исследовании у 80 больных со среднетяжелым/тяжелым течением БА, ранее плохо отвечавших на стандартное лечение, назначение формотерола (24–48 мкг/сут) в сочетании с будесонидом (400–800 мкг/сут) также подтвердило свою эффективность [15]. В частности, за 8 нед исследования у больных отмечался прирост ПСВ на 18,4%, а ОФВ₁ – на 10,7% по сравнению с исходным уровнем.

Преимущество гибкого дозирования комбинации формотерола и будесонида (в одном ингаляторе) над сальметеролом/флутиказоном было доказано в крупном **исследовании SUND** [16]. У больных, получавших формотерол/будесонид в режиме гибкого дозирования, обострения БА отмечались на 40% реже, чем при приеме сальметерола/флутиказона ($p = 0,018$), и на 32% реже, чем при использовании формотерола/будесонида в фиксированной дозе. Вероятность достижения в течение 1 нед хорошего контроля БА у больных в группе гибкого дозирования оказалась существенно выше, чем при терапии фиксированной дозой (отношение шансов 1,34, $p = 0,049$), несмотря на то, что при режиме гибкого дозирования суммарная использованная доза препаратов была на 15% меньше.

Данные обсуждавшегося исследования G. Kaik et al. [14] не только находятся в соответствии с результатами исследования SUND, но и расширяют наши представления об эффективности гибкого дозирования формотерола. Можно сделать вывод о том, что формотерол высокоэффективен не только в составе комбинированного препарата (формотерол и будесонид в одном ингаляторе), но и как дополнение к терапии ИГКС в виде отдельных ингаляторов. В обоих случаях применение формотерола наряду с ИГКС позволяет снизить риск обострений БА. Комбинация сальметерола с ИГКС в этом плане выглядит менее предпочтительно [17].

В подтверждение тезиса о недостаточной способности сальметерола предотвращать наиболее тяжелые обострения БА, требующие госпитализации, можно привести результаты **сравнительного исследования формотерола и сальметерола**, проведенного на нашей кафедре в 2006 г. Эффективность препаратов оценивалась в условиях повседневной практики по влиянию на симптомы и число обострений заболевания за 6 мес у 148 больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА (таблица, группы были сопоставимы по исходным характеристикам).

Формотерол и сальметерол значительно не различались по влиянию на количество ночных и дневных симптомов БА, а также по потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (рис. 3). Общая частота обострений БА и частота обострений, потребовавших вызова СМП, также достоверно не отличались между группами (рис. 4), но риск тяжелых обострений БА, потребовавших госпитализации в стационар, при лечении формотеролом оказался существенно ниже, чем при использовании сальметерола (относительный риск 3,24, $p = 0,0014$).

При использовании формотерола средняя стоимость 1 мес лечения, включавшая расходы на лекарствен-

Характеристика групп в сравнительном исследовании формотерола и сальметерола в повседневной практике

Показатель	Группа	
	формотерола	сальметерола
Число больных	98	50
Средний возраст, годы	41,4	40,1
Тяжелое течение БА, %	83	88
Среднетяжелое течение БА, %	17	12
Больные, не получавшие ИГКС, %	33	10
Доза ИГКС в пересчете на беклометазона дипропионат, мкг/сут	1011	1027

Семинары

ные средства, приемы врача в поликлинике, вызовы СМП и госпитализации, составила 1853 руб. В 66 случаях больные получали Форадил, а в 32 случаях – оксис; между этими подгруппами стоимость лечения значимо не отличалась. Средняя стоимость 1 мес лечения у больных, принимавших сальметерол (серевент), составила 2873 руб. ($p = 0,02$ по сравнению с группой формотерола).

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что концепция гибкого дозирования позволяет достичь оптимального контроля БА. При этом данные доказательной медицины позволяют рассматривать формотерол как универсальный препарат, который может использоваться для базисной терапии БА и по потребности. Более

активное использование формотерола в отечественной практике в качестве дополнения к терапии ИГКС позволит существенно снизить риск развития обострений и улучшить уровень контроля БА.

Список литературы

1. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Date last updated: 2005 // www.ginasthma.org
2. Rabe K.F. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 802.
3. Asthma in America // www.asthmainamerica.com
4. Чучалин А.Г. и др. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология. 2006. В печати.
5. Currie G.P. et al. // Br. Med. J. 2005. V. 330. P. 585.
6. Sin D.D. et al. // JAMA. 2004. V. 292. № 3. P. 367.
7. Lyseng-Williamson K.A., Plosker G.L. // Pharmacoeconomics 2003. V. 21. P. 951.
8. Barnes P.J. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 171. P. 95.
9. Goldsmith D.R., Keating G.M. // Drugs. 2004. V. 64. P. 1597.
10. Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 787.
11. Ind P.W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 859.
12. Tattersfield A.E. et al. // Lancet. 2001. V. 357. P. 257.
13. Cheung D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 504.
14. Kaik G. et al. // Annual ERS Congress. 2002. (Poster).
15. Gessner C. et al. // Pneumologie. 2003. V. 57. P. 137.
16. Aalbers R. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2004. V. 20. № 2. P. 225.
17. D'Unzo A. et al. Symbicort (budesonide/formoterol) for both maintenance and relief reduces the exacerbation burden compared with a titration of Seretide (salmeterol/fluticasone) in patient with asthma: a real-life study // ATS Congress, 2005. Poster.



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

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 40 руб., на один номер – 20 руб.
Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".



Научно-популярный журнал "Легкое СЕРДЦЕ"

Журнал популярных образовательных программ в кардиологии. Издание предназначено врачам, ведущим образовательные беседы, кружки и семинары для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, их родственников и близких. В журнале в доступной форме рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых болезней, современных способах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самонаблюдения при условии постоянного контроля со стороны лечащего доктора. Предлагается алгоритм обсуждения той или иной кардиологической проблемы с пациентом.

Журнал "Легкое сердце" является частью образовательного проекта Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ". Он также будет интересен здоровым людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 40 руб., на один номер – 20 руб. Подписной индекс 81611.