

Ингаляционные пролонгированные β_2 -агонисты и современная клиническая практика (клинический обзор)

Лещенко И.В.¹, Эсаулова Н.А.²

¹ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Росздрава;

²МО "Новая больница", г.Екатеринбург

В докладах рабочей группы экспертов Всемирной организации здравоохранения и Национального Института Сердце, Легкие и Кровь "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких" (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) [1, 2], опубликованных в 2001 и 2003 гг, и практического руководства для врачей Российского респираторного общества "Хроническая обструктивная болезнь легких" [3] указано, что отличительной особенностью ХОБЛ является прогрессирующее течение заболевания с частично обратимой бронхиальной обструкцией, возникающая под воздействием различных факторов риска, главным из которых является курение, протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы. Авторы многочисленных международных и отечественных публикаций справедливо считают бронходилататоры препаратами первой линии для лечения больных с ХОБЛ [1-4]. В частности, стартовую терапию больных с ХОБЛ средней тяжести рекомендуется начинать с тиотропиума бромид (ТБ). В случаях недостаточного контроля над течением болезни рекомендуется комбинированное лечение бронхолитиками, которое может назначаться больным со стабильным течением ХОБЛ, начиная со средней степени тяжести (II стадия) [1-6].

В табл. 1 отражена эффективность бронхо-

литической терапии при ХОБЛ, опубликованная в совместном документе экспертов Европейского респираторного и Американского торакального обществ - ERS/ATS [5, 6].¹

Установлено, что у больных ХОБЛ бронходилататоры длительного действия по сравнению бронходилататорами короткого действия и ингаляционными глюкокортикостероидами оказывают более доказанное позитивное влияние на одышку и показатели жизненной емкости легких, что подчеркивает исключительно важное значение пролонгированных бронхолитиков, как препаратов первой линии, для лечения больных со стабильным течением ХОБЛ.

Во время ремиссии ХОБЛ предпочтение отдается пролонгированным бронхолитикам (тиотропиум бромид, β_2 -агонисты длительного действия), которые назначаются больным, начиная со II стадии заболевания (средне-тяжелое течение). При обострении ХОБЛ рекомендуются применение бронходилататоров короткого действия независимо от стадии болезни. Одним из хорошо известных в клинической практике ингаляционных длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) является формотерол. Формотерол является высокоактивным β_2 -агонистом быстрого и длительного действия (действует непосредственно на β_2 -рецепторы) (Рис. 1).

Цель данного обзора: проанализировать новые данные по изучению клинико-функциональной эффективности и безопасности одного из пролонгированных бронходилататоров - формотерола и сочетанного применения ТБ (тиотропиум бромид) и формотерола при лечении больных с ХОБЛ.

За период с 2005-2006 годы проведено ряд международных клинических исследований, направленных на изучение ДДБА и, в частности, формотерола. Изучалась его эффективность, безопасность, сравнение с другими длительно действующими бронходилататорами.

Лещенко Игорь Викторович - докт. мед. наук, профессор, зав. курсом пульмонологии ФПК и ПП УГМА, научный руководитель клиники МО "Новая больница";

Эсаулова Наталья Александровна - врач ординатор пульмонологического отделения МО "Новая больница"

Таблица 1. Эффективность бронхолитической терапии при ХОБЛ

	ОФВ ₁	ЖЕЛ	Одышка	Качество жизни	Обострение	Способность выполнять физическую нагрузку	Изменение ОФВ ₁	Смертность	Побочные эффекты
β_2 -аг. к.д.	Да (А*)	Да (В*)	Да (А)	Данных нет	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Иногда
ИБ	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Нет (В)	ДА (В)	ДА (В)	Нет	Данных нет	Иногда
β_2 -аг. д.д.	Да (А)	Да (А)	Да (А)	ДА (А)	Да (А)	ДА (В)	Нет	Данных нет	Редко
ТБ	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	Да (А)	ДА (В)	Данных нет	Данных нет	Редко
иГКС	Да (А)	Данных нет	Да (В)	ДА (А)	Да (А)	Данных нет	Нет	Данных нет	Иногда
Т	Да (А)	Да (В)	Да (А)	Да (В)	Данных нет	Да (В)	Данных нет	Данных нет	Выражены

Примечание: * - уровни доказательности, разработанные National Heart, Lung and Blood Institute (США) (прим. авторов).

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха в 1-ю сек, ЖЕЛ - жизненная емкость легких, β_2 -аг. к.д. - β_2 -агонисты короткого действия, β_2 -аг. д.д. - β_2 -агонисты длительного действия, ТБ - тиотропия бромид,

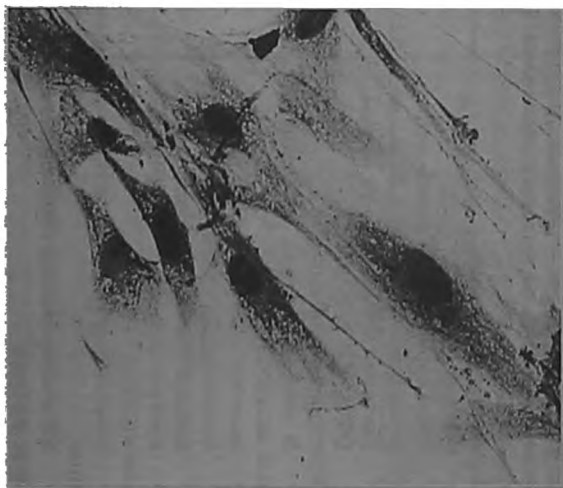
Рисунок 1. β_2 -рецепторы под микроскопом

Таблица 2. Характеристика участников исследования

Количество участников	71
Пол (мужчины/женщины)	56/15
Возраст, годы	64,9±9,4
Стаж курения, годы	37,7±20,03
ОФВ ₁ (л)	1,04±0,29
ОФВ ₁ (%) от должного	37,2±8,6
ЖЕЛ (л)	2,79±0,68
ОФВ ₁ /фЖЕЛ(%)	37,9±7,9
Степень тяжести ХОБЛ:	
- Среднетяжелое течение, %	20 (28)
- Тяжелое течение, %	44 (62)
- Крайне тяжелое течение, %	7 (10)
Сопутствующая терапия:	
- Любые применяемые в пульмонологии ЛС	71 (100%)
- Ингаляционные антихолинэргические препараты	59 (83.1%)
- Ингаляционные α -адренергические препараты	68 (95.8%)
- и ГКС	63 (88.7%)
- ГКС в таблетках	2 (2.8%)

Таблица 3. ТБ1 (спирива) и ТБ (капсулы плацебо) принимались через "HandiHaler" (Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim/Rhein, Germany); Формотерол 12 мкг и формотерол с капсулами плацебо принимался через "Aerolizer" (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland)

Группы, №№	Утренняя доза	Вечерняя доза
1	ТБ 18 мкг + Формотерол (капсулы плацебо)	Формотерол (капсулы плацебо)
2	ТБ (капсулы плацебо) + Формотерол 12 мкг	Формотерол 12 мкг
3	ТБ 18 мкг + Формотерол 12 мкг	Формотерол (капсулы плацебо)

Таблица 4. Суточная потребность в сальбутамоле

Потребность в сальбутамоле	Тиотропия бромид № 1	Формотерол № 2	Тиотропия бромид + Формотерол № 3
Группы больных	№ 1	№ 2	№ 3
Утренняя	2.41 ± 0.14	2,37 ± 0.14	1,81 ± 0,13 (p ₁₋₂ < 0.003); (p ₁₋₃ < 0.003).
Вечерняя	0.56 ± 0.05	0.52 ± 0.05	0.52 ± 0.05

Краткий обзор исследований

В 2005 году Европейский респираторный журнал опубликовал данные многоцентрового, двойного слепого клинического исследования van Noord и Aumann [7], в ходе которого сравнивалась эффективность и безопасность формотерола и тиотропия бромид (ТБ), и их комбинации у больных с ХОБЛ различной степени тяжести. В исследовании принимали участие 3 центра Бельгии и Нидерландов.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Дизайн исследования включал в себя 20-ти недельное наблюдение 71 больного, состоящее из 2-х недель скрининга с последующей рандомизацией и 3-х основных лечебных периодов, каждый из которых составлял 6 недель.

Критерии включения:

- возраст ≥ 40 лет,
- стаж курения ≥ 10 пачка-лет,
- установленный диагноз ХОБЛ по GOLD,
- значения ОФВ₁ ≤ 60% от нормы,
- ОФВ₁/ФЖЕЛ ≤ 70%.

Критерии исключения:

- В настоящем или прошлом установленный диагноз БА,
- наличие аллергического ринита,
- эозинофилия крови ≥ 600 /мм³,
- инфаркт миокарда в анамнезе,
- прогрессирующая сердечная недостаточность (СН),
- наличие показаний для кислородотерапии,
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы,

- глаукома,
- наличие респираторной инфекции или обострения ХОБЛ в течение последних 6 недель перед скрининговым визитом.

В таблице 3 показано распределение схем пролонгированных бронхолитических препаратов в 3-х группах больных ХОБЛ.

В процессе наблюдения за участниками производилась оценка функции дыхания с помощью спирометрии, а также потребности в сальбутамоле в течение суток и суточная пикфлоуметрия.

На момент начала лечения исследуемыми препаратами средние показатели ОФВ₁ составляли 1,04 ± 0,29 л. После 6-ти недель лечения у больных 1-й группы показатель составил 1,127 ± 0,01 л, во 2-й группе 1,091 ± 0,01 л и в 3-й группе 1,134 ± 0,01 (p > 0,05).

При оценке 24-часовой спирометрии, максимальный прирост ОФВ₁ фиксировался при применении комбинации 2-х препаратов (ТБ+формотерол) через 2 часа после ингаляции. В то же время существенной разницы между показателями ОФВ₁ в 3-х группах больных в вечернее время (21 час) не отмечалось.

Через 3 недели лечения потребность в сальбутамоле была значительно меньше у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп (Табл. 4).

Утренний показатель пиковой скорости выдоха (PEF) через 3 недели лечения сочетанием ТБ+формотерол (3-я группа больных) превышал уровень PEF у больных, получавших монотерапию ТБ и формотеролом (соответственно 1-я и 2-я группы) (p < 0,02).

Через 20 недель терапии в 3-й группе

Таблица 5. Характеристика участников исследования

Показатели	Формотерол, n=17	Сальбутамол, n=16
Мужчины	14	13
Средний возраст годы	52,8 (45 - 64)	54,1 (45 - 64)
Вес, 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)
Содержание глюкозы в крови	5,02 (4,33 - 5,77)	4,81 (3,5 - 5,49)
Интервал QT, мс	414,3 (381,0 - 441,0)	415,8 (384 - 447,0)

одышку отмечали 5,6% больных, в 1-й и 2-й группах, соответственно 10,0 и 17,4% пациентов.

В ходе исследования статистически значимых отличий частоты нежелательных явлений (НЯ) между изучаемыми группами больных не было.

В данном исследовании доказано преимущество одновременного сочетанного применения 2-х препаратов с различными механизмами действия и точками приложения. Авторы установили, что максимальное действие ТБ и утренней дозы формотерола проявляется непосредственно в дневное время (уменьшение одышки у больных 3-й группы установлено в дневное время). В ночное время суток вечерняя доза формотерола, по данным авторов исследования, обеспечивала так же оптимальный бронходилатирующий эффект, как и утренняя доза формотерола [7].

В 2006 году закончено сравнительное двойное слепое рандомизированное исследование больных с установленным диагнозом ХОБЛ легкой и средней тяжести [8]. В исследовании сравнивалась безопасность и переносимость больших доз формотерола, по сравнению с β_2 -агонистом короткого действия сальбутамолом. Дизайн исследования включал 4 недели скрининга, где все участники обучались использованию ингалятора "Аэро-лайзер" (Новартис),

рандомизацию на 2 группы и в течение 3-х последовательных дней прием препаратов. Безопасность и переносимость сравниваемых препаратов оценивалась каждые 24 часа.

Больные 1-й группы получали формотерол в суточной дозе 96 мкг в сутки, пациентам 2-й группы назначался сальбутамол в суточной дозе 2400 мкг в сутки. Характеристика участников исследования представлена в таблице 5.

При оценке безопасности формотерола в дозе 96 мкг в сутки исследовали содержание калия и глюкозы в сыворотке крови, изменение интервала QT.

При объективном осмотре пациентов, особое внимание уделялось оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС). Максимальное увеличение ЧСС в группе формотерола наблюдалось до 88,9 в минуту, в группе сальбутамола 89,9 в минуту и статистически не различалось. Уровни калия и глюкозы в сыворотке крови в обеих группах больных в течение 72 часов в каждом периоде (через 24 часа) измерения не различались между собой.

Увеличение интервала QT наблюдалось в обеих группах больных максимально до 439 мс ($p=0,813$). Статистически достоверных различий в этих группах зарегистрировано не было (Рис. 2).

При проведении спирометрии оценивался

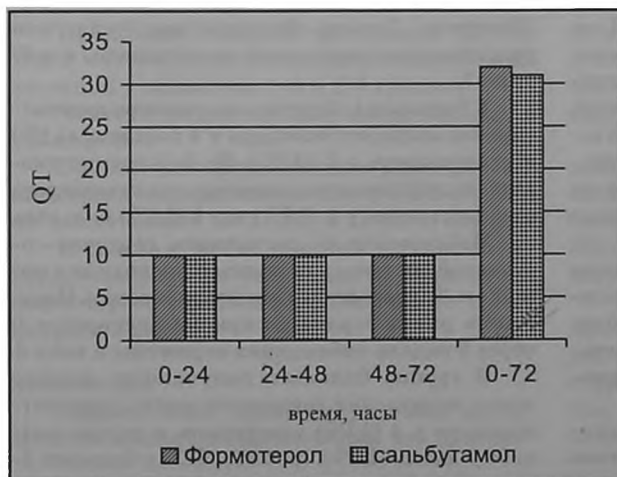


Рисунок 2. Изменение интервала QT (мсек), в ответ на ингаляции формотерола и сальбутамола

Таблица 6. Прирост показателя $ОФВ_1$ в течение 72 часов у больных, в ответ на ингаляции формотерола 24 мкг и салбутамола 600 мкг

Время, часы	Прирост $ОФВ_1$, л		p
	Ф ормотерол	Сальбутамол	
0-24	51,4	47,7	< 0,05
24-48	52,6	46,1	< 0,05
48-72	51,3	48,4	< 0,05
0-72	155,3	142,2	< 0,05

Таблица 7. Демографическая характеристика участников исследования

Показатели	Ф ормотерол 12 мкг два раза в день (n=97)	Плaцебо (n=107)
Возраст, годы	62,1± 8,85	62,7± 10,14
Пол		
· Мужчины	50(51,5)	56(52,3)
· Женщины	47(48,5)	51(47,7)
Раса		
· Европеоидная	88(90,7)	101(94,4)
· Негроидная	8(8,2)	4(3,7)
· прочие	1(1,0)	2(1,9)
Установленный диагноз ХОБЛ, кол-во лет	6,6(8,46)	6,4(7,37)
Стаж курения	45(46,4)	47(43,9)
$ОФВ_1$, л	1,36± 0,568	1,36± 0,508
$ОФВ_1$ % от должного	44,4± 14,09	45,0± 14,34
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$,%	51,9± 11,75	52,9± 11,57

прирост показателя $ОФВ_1$ в ответ на ингаляции формотерола 24 мкг и салбутамола 600 мкг каждые 24 часа в течение 72 часов (Табл. 6).

После ежедневных ингаляций формотерола каждые 24 часа в течение 3-х суток у больных отмечался достоверно больший прирост $ОФВ_1$ по сравнению с изменением $ОФВ_1$ у больных после ингаляции салбутамола.

Терапия большими дозами формотерола или салбутамола хорошо переносилась участниками исследования. У 4-х пациентов, применявших формотерол, зафиксированы НЯ (головная боль у 2-х, гастроэнтерит у 1-го, запор у 1-го больного). В группе больных, пользующихся салбутамолом НЯ зарегистрированы у 2-х человек (головная боль и тремор). Все НЯ считались не серьезными и не требовали применения дополнительной терапии.

Применение формотерола в больших дозах (до 96 мкг в сутки) у больных ХОБЛ доказало его безопасность и показало возможность его использования в больших дозах при обострении ХОБЛ (по требованию), даже у пожилых пациентов в течение 3-х дней. Достоверно более выраженное бронхолитическое действие в течение 3-х суток наблюдалось в группе формотерола.

В 2006 году в руководстве по фармакотерапии заболеваний органов дыхания описано

исследование по изучению безопасности применения формотерола у больных с ХОБЛ при наличии сопутствующей патологией органов кровообращения [9]. В 23 центрах США проведено мультицентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовало 204 человека в 2-х группах. После 3-х-14-ти дневного периода включения пациентов в исследование, в течение 8 недель 1-я группа больных получала формотерол в дозе 12 мкг два раза в сутки через "Аэролайзер®" (Новартис), 2-я группа - плацебо два раза в день через "Аэролайзер®" (Новартис). Демографические характеристики участников исследования представлены в таблице 7.

У больных 1-й группы в анамнезе диагностирован инфаркт миокарда у 4 больных (4,1%) и стенокардия у 2 (2,1%). Во 2-й группе указанная кардиологическая патология установлена соответственно у 4 (3,7%) и у 6 (5,6%) больных.

Наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов проводили с помощью Холтеровского мониторирования. Нарушения ритма сердца до приема препаратов и через 8 недель наблюдения отражены в табл. 8.

В группе больных, получавших формотерол, нарушения сердечного ритма зарегистрировано у 4 (4,1%) участников, в группе плацебо у двоих (1,9%), ($p>0,05$). ЧСС у больных 1-

Таблица 8. Результаты Холтеровского мониторирования (M±SD)

Показатель	Формотерол 12 мкг 2 раза в день, n=97		Плацебо, n=107	
	До лечения, n=96	В конце лечения, n=97	До лечения, n=107	В конце лечения, n=106
ЧСС ¹ уд./ мин	81±9.0	80±8.6	81±10.3	80±10.6
Желудочковая экстрасистолия/час	25±57.0	35±131.0	46±181.9	30±101.3
Желудочковая тахикардия/час	0.01±0.048	0.2±0.082	0.05±0.354	0.05±0.479
Идиовентрикулярный ритм/час	0.00±0.010	0.00±0.010	0.00±0.029	0.00±0.017
Суправентрикулярная экстрасистолия/час	21±81.5	22±80.6	17±47.5	37±129.6
Суправентрикулярная тахикардия/час	0.26±1.796	0.29±1.359	0.31±1.283	0.84±5.776

Таблица 9. Частота развития нежелательных явлений

	Формотерол 12мкг два раза в день (n=97) n (%)	Плацебо (n=107) n (%)
Общее количество нежелательных явлений	26 (26.8%)	33 (30.8%)
Боль в спине	3 (3.1)	0
Обострение ХОБЛ	3 (3.1)	4 (3.7)
Головная боль	3 (3.1)	1 (0.9)
Гастроэнтерит	2 (2.1)	2 (1.9)
ОРВИ	2 (2.1)	0
Назофарингит	2 (2.1)	4 (3.7)
Кандидоз полости рта	2 (2.1)	0
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (1.0)	3 (2.8)

й и 2-й групп существенно не увеличивалась и не различалась между собой ($p > 0,05$). Частота развития суправентрикулярной, желудочковой тахикардии и экстрасистолии между пациентами 1-й и 2-й групп статистически не различалась.

Продолжительность интервала QT (по Bazett и Fridericia) не отличалась от нормальных значений у пациентов 1-й и 2-й группах.

Частота развития НЯ представлена в таблице 9.

Все нежелательные явления регистрировались среди обследованных лиц 1-й и 2-й групп соответственно в 26 (27,1%) и 33 (31%) случаев.

В данном исследовании установлена кардиоваскулярная безопасность применения формотерола у больных с ХОБЛ в дозе 12 мкг два раза в день.

Заключение

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что одновре-

менное сочетанное применение ТБ и формотерола у больных с тяжелым течением ХОБЛ позволяют через 3 недели лечения сократить потребность в сальбутамоле, улучшить утренний показатель РЕФ в большей степени, чем монотерапия каждым из изучаемых препаратов. 20-недельное совместное применение формотерола и ТБ чаще приводит к уменьшению одышки у больных с ХОБЛ по сравнению с разделительной терапией формотеролом и ТБ.

Использование формотерола в больших дозах (до 96 мкг в сутки) в течение 3-х дней у больных ХОБЛ обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект по сравнению с сальбутамолом, не вызывает электролитных нарушений и кардиотоксического действия.

Установлена кардиоваскулярная безопасность применения формотерола в дозе 12 мкг два раза в день в течение 8 недель у больных старше 60 лет с тяжелым течением ХОБЛ, в том числе, имеющих кардиоваскулярную патологию.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication No.2701: 1-100.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003 (www.goldcopd.com).
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. Издание 2-е переработанное и дополненное/ Под ред. А.Г. Чучалина М.; 2004.
4. NICE Guideline №12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Thorax 2004; 59 (Suppl. 1):1-232.
5. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Guideline ATS, ERS 2004. www.thoracic.org/COPD.
6. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23 (6): 932-46.
7. van Noord J.A., Aumann J-L., Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined jnce daily in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2005; 26: 214-222.
8. Rosenkranz B., Rouzier R., Kruse M., Dobson C., Ayer G. Safety and tolerability of high-dose formoterol (via Aerolizer®) and salbutamol in patients with COPD. Respiratory Medicine 2006; 100: 666-672.
9. Cambell S.C., Criner G.J. Levine B.E., Simon S.J. Smith J. S., Orevillo C. J. Ziehmer B. A. Cardiac safety of formoterol 12 ?g twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary pharmacology and therapeutics doi.org/10.1016/j.pupt.2006.06.003.