

15. *Maran G.D., Lund V.J.* Clinical rhinology. Stuttgart; New-York: Thieme; 1990. 94–98.
16. *Mould A.W., Matthaei K.I., Young I.G., Foster P.S.* Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice. *Clin. Invest.* 1997; 99: 1064–1071.
17. *Perkins J.A., Blakeslee D.B., Andrade B.* Nasal polyps: A manifestation of allergy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989; 101: 641–645.
18. *Perloff J.R., Gannon F.H., Bolger W.E.* Bone involvement in sinusitis: An apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000; 110 (12): 2095–2099.
19. *Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B. et al.* The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 87–884.
20. *Ponikau J.U.* Chronic rhinosinusitis: The war of the immune system against the fungi. In: Mladina R., ed. *Nasal polyposis.* Zagreb; 2002. 74–76.
21. Position statement on nasal polyps. *Rhinology* 1994; 32(3): 126.
22. *Stolbova D.* Dedicna slozka v etiologii nosnich polypu. *Csl. Otolaryngol.* 1982; 15 (3/4): 211–217.
23. *Tos M., Morgensen C.* Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology.* 1977; 15: 87–95.
24. *Wong D., Dolovich J.* Blood eosinophilia and nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 1992; 6: 195–198.
25. *Zuckerhandl E.* Normale und pathologische Anatomie der Nasenhohle und ihrer pneumatischen Anhangе.— Wien: Wilhelm Braumuller; 1892.

Поступила 27.11.02

© КАЛМАНОВА Е.Н., АЙСАНОВ З.Р., 2003

УДК 616.24–036.12–085.23

Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов

ФОРАДИЛ В ТЕРАПИИ ХОБЛ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

История применения стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов в лечении обструктивных легочных заболеваний насчитывает несколько десятилетий. Естественная эволюция препаратов этого класса привела к тому, что появились длительно действующие β_2 -агонисты, обладающие большей продолжительностью действия, свободные от недостатков, которые присущи препаратам короткого действия, и с доказанным противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути.

На сегодняшнем фармацевтическом рынке представлены два основных препарата, классифицируемых как пролонгированные β_2 -агонисты: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Формотерол в свою очередь существует в двух лекарственных формах (средствах доставки): турбухалер (оксис) и аэролайзер (форадил).

Известно, что аэролайзер, являясь устройством с низким сопротивлением, имеет определенные преимущества перед другими ингаляторами с более высоким сопротивлением. При проведении сравнительного исследования с одним из лучших на сегодняшний день средств доставки турбухалером была показана одинаковая клиническая эффективность этих двух форм, однако аэролайзер был признан пациентами как более легкий и удобный в обращении, что отражалось на комплаентности пациентов, т.е. готовности следовать врачебным рекомендациям [15,25].

Фармакологические различия формотерола и другого пролонгированного β_2 -агониста сальметерола, как и принадлежность их к различным химическим классам, хорошо известны: формотерол является де-

риватом фенилэтанолamina, в то время как сальметерол — это салигенин, структурно напоминающий сальбутамол. Эта разница в химической структуре обуславливает существенные различия во взаимодействии с рецепторами и в биофизических свойствах и в конечном итоге определяет клинический профиль этих двух препаратов.

Порошок формотерола фумарата для ингаляций был впервые представлен на рынок в лекарственной форме "Форадил" в 1990 г. в Швейцарии [15,25]. Эта форма одобрена регулирующими инстанциями многих стран, в частности FDA (*Food and Drug Administration*) в США, как препарат для поддерживающей терапии пациентов ХОБЛ в форме сухого порошкового ингалятора "Форадил аэролайзер" ("Новартис Фарма", Швейцария) в дозе 12 мкг 2 раза в день. Несмотря на то что формотерол классифицируется как длительно действующий бронходилататор из группы β_2 -агонистов, он обладает быстрым началом действия, сопоставимым с коротко действующими препаратами и более широким спектром терапевтического применения по сравнению с другими β_2 -агонистами.

Форадил при ХОБЛ: обоснование применения

Эффективность формотерола при ХОБЛ помимо бронходилатации, обусловленной релаксацией гладкой мускулатуры в результате взаимодействия с β_2 -адренорецепторами, объясняется способностью оказывать и целый ряд других эффектов, таких как угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, снижение высвобождения воспалительных медиато-

ров и др. Существует и целый ряд механизмов действия, не связанных с функцией гладких мышц [21]. Авторы считают, что именно эти негладкомышечные эффекты могут вносить вклад в клиническую эффективность этого класса препаратов.

Бронходилатационный ответ при ХОБЛ под действием форадила возникает приблизительно так же быстро, как и у астматиков. Это было подтверждено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 24 пациентов, в котором сравнивались скорость и выраженность бронходилатационного эффекта формотерола в дозе 24 мкг (в качестве средства доставки использовали аэролайзер) с сальбутамолом [3]. Оба препарата демонстрировали примерно одинаковое начало действия, вызывая приблизительно 15% подъем $ОФВ_1$ через 5 мин и достигая близкого к максимальному через 30 мин после назначения. Быстрое начало действия и связанное с этим улучшение симптоматики является важным элементом комплаентности пациентов. Это является необходимым требованием к ингаляторам, используемым по потребности. Возможно, это свойство формотерола может позиционировать препарат для использования по потребности у больных ХОБЛ в легкой стадии заболевания.

Хотя $ОФВ_1$ в связи с простотой его измерения, высокой чувствительностью и воспроизводимостью и используется как один из основных параметров, определяющих эффективность влияния бронходилататора на легочную функцию, бронходилатационная терапия у этой категории пациентов может привести лишь к незначительному возрастанию этого показателя. Кроме того, степень прироста $ОФВ_1$ не всегда отражает динамику симптомов [2].

В перекрестном контролируемом исследовании однократная доза формотерола (и 6 мкг, и 24 мкг) вызвала клинически и статистически значимое улучшение по сравнению с исходными параметрами легочной функции, измеренными при спокойном дыхании, и сопротивлению дыхательных путей ($p \leq 0,02$) [26]. Формотерол в дозе 24 мкг достоверно повышал $ОФВ_1$ по сравнению с плацебо или формотеролом в дозе 6 мкг.

В другом крупном мультицентровом исследовании, проведенном у 780 пациентов, получавших разные лечебные режимы в течение 12 нед (формотерол в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в день, ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день и плацебо), площадь под кривой $ОФВ_1$ относительно времени (AUC) была использована как первичная переменная эффективности (*primary efficacy variable*) [13]. Анализ этого параметра показал статистически достоверную разницу для формотерола в дозе 12 и 24 мкг по сравнению с плацебо соответственно 0,223 л ($p < 0,01$) и 0,194 л ($p < 0,01$). Клинически значимое и статистически достоверное повышение 12-часового профиля среднего $ОФВ_1$ отмечалось как после первой дозы, так и через 3 мес лечения у пациентов, получавших формотерол по сравнению с группой плацебо. Средние показатели утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) до приема препарата для обеих доз формотерола на

протяжении всего лечебного периода были также достоверно выше по сравнению с плацебо.

Влияние формотерола на клинические проявления

Основной причиной обращения пациентов ХОБЛ к врачам первичного звена, а также нетрудоспособности являются такие классические симптомы ХОБЛ, как кашель, избыточная продукция мокроты и диспноэ [32]. Хотя $ОФВ_1$ использовался как суррогатный маркер одышки во многих исследованиях продемонстрировано, что уменьшение выраженности диспноэ может не сопровождаться каким-либо улучшением легочной функции [19,28,33].

В одном из исследований сопоставлялась симптоматика заболеваний с данными дневников пациентов, которые включали использование неотложной терапии и 6 параметров (способность поддерживать повседневную активность; одышка в течение последних суток; ночные просыпания, обусловленные респираторной симптоматикой; одышка при подъеме; кашель и продукция мокроты), каждый из которых оценивался по 4-балльной шкале [13]. Подсчет среднего общего количества баллов усредненного за 3-месячный лечебный период показал, что назначение формотерола в дозах 12 и 24 мкг вызывало достоверное улучшение симптоматики по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ и $p < 0,007$ соответственно). Обе дозы препарата способствовали снижению потребности в неотложных назначениях бронходилататоров. Среднее ежедневное использование ингаляционных доз сальбутамола усредненное для 12-месячного лечебного периода было 1,2, 1,7 и 2,5 у пациентов, соответственно принимавших 12 и 24 мкг формотерола, а также плацебо ($p < 0,001$).

Анализ усредненных результатов аналогичных дневниковых параметров производимый в другом исследовании [34], через 3-месячный интервал показал отсутствие статистической достоверности снижения выраженности симптомов при общей положительной тенденции. Среднее количество ингаляционных доз сальбутамола в день "по потребности" было достоверно более низким у пациентов, получавших формотерол в обеих дозах, при сопоставлении с группой плацебо для каждой временной точки ($p \leq 0,040$) и при усреднении за весь лечебный период (1,1, 0,7 и 1,8 инг.доз/сут для формотерола 12 и 24 мкг плацебо соответственно). Средний процент дней за весь лечебный свободный от использования ингаляций "по потребности" был выше в группах формотерола 12 мкг (44%), формотерола 24 мкг (62%) по сравнению с плацебо-группой (13%).

Форадил и качество жизни

В ранее упоминавшихся исследованиях [13,34] для исследования качества жизни использовался Респираторный опросник госпиталя Св.Георгия (*SGRQ*). Опрос проводили до назначения первой дозы препа-

рата и после окончания лечебного периода. В первом исследовании отмечалось статистически значимое улучшение показателей *SGRQ* по сравнению с плацебо по истечении 3 мес лечения [13]. Общее количество баллов у пациентов, получавших формотерол в дозе 12 мкг, превышало на 4 пункта данные леченных плацебо пациентов, что считается клинически значимым улучшением. Эти же пациенты демонстрировали статистически и клинически достоверное улучшение для обеих доз формотерола по доменам отражающим симптоматику ($p < 0,003$) и активность. Похожие результаты были получены в другом исследовании по окончании 12-месячного лечебного периода для обеих доз формотерола по сравнению с плацебо ($p = 0,030$ и $p = 0,009$ для формотерола в дозах 12 и 24 мкг соответственно) [34].

При сопоставлении влияния формотерола 12 мкг (19 пациентов) и плацебо (17 больных) в течение 6 нед у 36 пациентов ХОБЛ [12] формотерол по сравнению с плацебо вызывал достоверно большую положительную динамику показателей домена, отражающего активность ($p = 0,0041$), и общего количества баллов ($p = 0,0410$) по окончании лечебного периода.

Формотерол и коротко действующие β_2 -агонисты

Сравнительные исследования формотерола с коротко действующими β_2 -агонистом сальбутамолом у пациентов ХОБЛ показали сопоставимо быстрое начало действия обоих препаратов, но значительно превышающую продолжительность действия у формотерола [3,5,16]. В одном из них — двойном слепом, двойном маскированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у 16 пациентов, сравнивалось начало действия формотерола в дозах 12 и 24 мкг (через турбухалер) по сравнению с сальбутамолом 400 и 800 мкг (дозуемый ингалятор) [5]. Формотерол вызывал бронходилатационный эффект так же быстро, как и сальбутамол, и достоверной разницы в отношении начала действия между двумя препаратами не отмечалось. Возрастание показателя $ОФВ_1$ на 15% и более отмечалось для формотерола 12 мкг, формотерола 24 мкг, сальбутамола 400 мкг и сальбутамола 800 мкг соответственно через 15,2, 15,1, 13,6 и 14,5 мин; а среднее время подъема $ОФВ_1$ на 200 мл составило 14,7, 12,7, 11,1 и 13,0 мин, соответственно. Эти данные несколько различаются с приведенными ранее этим же коллективом авторов результатами исследования, в котором сальбутамол демонстрировал более быстрый ответ по сравнению с формотеролом и сальметеролом [10]. Авторы объясняют это тем, что в более раннем исследовании средний исходный $ОФВ_1$ был ниже, что может отражаться на приросте показателя, рассчитываемого в процентах.

Недавно проведенное исследование с однократными дозами форадила и сальбутамола (дискхалер) у 24 больных ХОБЛ подтвердило сопоставимое начало

действия обоих препаратов (повышение $ОФВ_1$ на 15% приблизительно через 5 мин и достижение уровня $ОФВ_1$ близкого к максимальному через 30 мин после приема препарата). Оба препарата вызывали одинаковый бронходилатационный эффект в течение 3 ч. Изменения показателя площади под кривой $ОФВ_1$ от 0 до 30 мин были близкими для обоих препаратов и достоверно выше, чем таковые для плацебо ($-0,32 \pm 2,59$ л; $p < 0,0001$).

Формотерол и сальметерол у больных ХОБЛ

Сравнительные исследования действия сальметерола, проведенные у больных ХОБЛ, продемонстрировали, что так же, как и при астме, формотерол обладает значительно более быстрым появлением бронходилатационного эффекта [6,9–11,23]. Кривая доза-ответ формотерола (в дозах 12, 24 и 36 мкг) по сравнению с сальметеролом (25, 50 и 75 мкг) исследовалась с применением перекрестного дизайна у 12 пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и частичной обратимостью спирометрических показателей (12–32% от должной $ОФВ_1$) [9]. Все перечисленные дозы препаратов индуцировали положительную достоверную спирометрическую динамику на протяжении 12 ч после приема препаратов по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Формотерол в отличие от сальметерола вызывал дозозависимое повышение показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и форсированного экспираторного потока при 50% ФЖЕЛ. Средняя пиковая бронходилатация достигалась через 1 ч после назначения формотерола и через 2 ч после сальметерола и была приблизительно одинакова для обоих препаратов. Эта же группа исследователей позже провела сравнительное простое слепое плацебо-контролируемое исследование формотерола в дозах 6, 12 и 24 мкг (турбухалер) с сальметеролом 50 мкг (дискус) у 16 пациентов со стабильной ХОБЛ [6]. Данные, полученные в результате измерения в течение 12 ч среднего повышения $ОФВ_1$, показали, что формотерол 24 мкг был достоверно более эффективен в отношении этого показателя, чем сальметерол 50 мкг ($p = 0,041$).

Бронходилатационный ответ после назначения однократной ингаляции формотерола в дозе 12 мкг и сальметерола 50 мкг (форма доставки дозуемый ингалятор — *MDI*) был изучен у 22 пациентов в другом исследовании с перекрестной сменой терапевтических режимов [11]. И хотя формотерол демонстрировал более быстрое начало действия, тем не менее продолжительность эффекта обоих препаратов была примерно одинакова. Пиковый бронходилатационный ответ для обоих бронходилататоров, как и в предыдущем исследовании, был сопоставим и наступал для формотерола через 1 ч (0,39 л), а для сальметерола через 2 ч (0,40 л). Площадь под кривой динамики показателей $ОФВ_1$ в течение 12 ч была приблизительно одинаковой для обоих препаратов ($3,5 \pm 1,3$ л·1 ч — для формотерола и $3,2 \pm 1,2$ л·1 ч — для сальметерола).

При сопоставлении эффектов единичных доз обоих препаратов в форме сухого порошка (формотерол 12 и 24 мкг, доставляемого через аэролайзер; сальметерол 50 и 100 мкг — через дискус) у 47 больных со среднетяжелой ХОБЛ [23] в качестве основного критерия эффективности рассматривалась площадь под кривой ОФВ₁ в течение 1-го часа после назначения утренней дозы препарата. Форадил демонстрировал больший эффект воздействия на функцию дыхательных путей как в отношении степени повышения ОФВ₁, так и скорости наступления бронходилатационного эффекта. В дозе 12 мкг он вызывал большую степень прироста показателя площади под кривой ОФВ₁ (0,086 л; $p < 0,0044$).

Эффективность формотерола и ипратропиума при ХОБЛ

Сравнение эффективности форадила с антихолинэргиками, являющимися одними из препаратов первой линии в лечении больных ХОБЛ, представляет особый интерес, так как препараты этой группы наиболее широко используются для поддерживающей терапии. В уже упомянутом ране исследовании форадил в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в день сравнивался с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день (*MDI*) в мультицентровом двойном слепом, двойном маскированном исследовании в течение 12 нед у 780 больных ХОБЛ [13]. При проведении анализа в соответствии с намерением применить вмешательство (*intention-to-treat analysis*) были получены результаты, свидетельствующие о статистически подтвержденном более выраженном эффекте формотерола в обеих дозах по сравнению с ипратропиумом ($p = 0,001$ для формотерола 24 мкг и $p = 0,024$ для формотерола 12 мкг). Кроме того, формотерол демонстрировал более быстрое наступление бронходилатационного эффекта (в течение 5 мин) и большую его продолжительность (по меньшей мере в течение 12 ч).

Форадил показал свое преимущество и в отношении показателя суммарной балльной оценки симптомов по сравнению с ипратропиумом ($p = 0,009$ для формотерола 24 мкг и $p = 0,06$ для формотерола 12 мкг). 12-недельный лечебный период вызывал достоверную разницу в повышении общей суммы баллов по *SGRQ* для формотерола по сравнению с ипратропиумом ($p = 0,002$). В то же время эффект ипратропиума не отличался существенно от плацебо-эффекта ($p = 0,314$). При раздельном анализе отдельных доменов было показана статистически достоверная разница между формотеролом и ипратропиумом по их влиянию на все домены ($p \leq 0,036$). Эффект ипратропиума в свою очередь не отличался от плацебо по всем позициям. Пациенты, принимавшие формотерол, имели меньшее количество легких обострений ХОБЛ, чем в группе ипратропиума. Отмечался значительно более низкий процент "плохих" дней у пациентов, принимавших форадил, по сравнению с больными, находившимися на терапии ипратропиумом ($p < 0,001$ для

12 мкг и $p < 0,01$ для 24 мкг). Достоверной разницы по данному показателю между ипратропиумом и плацебо не отмечалось ($p = 0,414$).

Большой интерес представляет оценка того, насколько рационально сочетание формотерола с антихолинэргическими препаратами и имеет ли оно преимущество по сравнению с каждым из этих препаратов в отдельности. С этой целью у 27 пациентов [35] было проведено сравнительное простое слепое плацебо-контролируемое исследование оценки бронходилатационных эффектов формотерола 12 и 24 мкг, ипратропиума 40 и 80 мкг, а также формотерола 12 мкг плюс ипратропиум 40 мкг. Бронходилатирующий эффект отдельного приема формотерола (средний пиковый прирост ОФВ₁ для 12 мкг составил $283 \pm 25,9$ мл, для 24 мкг — $300 \pm 27,7$ мл) достоверно не отличался от комбинации его с ипратропиумом ($335 \pm 24,6$ мл), но был существенно выше, чем у пациентов, принимавших ипратропиум отдельно (ипратропиум 40 мкг $225 \pm 26,1$ мл; ипратропиум 80 мкг $246,0 \pm 27,0$ мм). Кроме того, формотерол обладал более быстрым началом действия и более длительным эффектом, чем ипратропиум.

Сочетанное использование коротко действующих β -агонистов и антихолинэргических препаратов широко применяется в лечении ХОБЛ, что и привело к созданию лекарственных форм с фиксированной комбинацией этих агентов. Для сравнительного изучения эффективности комбинации ипратропиума с форадилом по сравнению с сочетанным назначением сальбутамола и ипратропиума было проведено двойное маскированное, 2-этапное перекрестное исследование у больных ХОБЛ, течение заболевания у которых недостаточно контролировалось монотерапией ипратропиумом [16]. Пациенты рандомизированно были распределены на 2 группы, получавшие в различной последовательности 2 разных 3-недельных курса: 1-я — форадил 12 мкг 2 раза в день в сочетании с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день (*MDI*); 2-я — сальбутамол 200 мкг 4 раза в день в сочетании с ипратропиумом 40 мкг 4 раза в день. Было показано, что утренние показатели ПСВ и динамика площади под кривой ОФВ₁ были достоверно выше у пациентов, получавших комбинацию формотерола и ипратропиума, по сравнению с другой комбинированной терапией (соответственно $p = 0,003$ и $p < 0,001$) [16]. Исследование динамики индивидуальных симптомов (одышка, кашель, продукция мокроты) продемонстрировало преимущество комбинации формотерола и ипратропиума ($p = 0,0042$). Средний процент дней, свободных от приема экстренных ингаляций, был достоверно выше у пациентов, использующих комбинацию, содержащую форадил (72,3% против 68,8%). Количество пациентов с отсутствием обострений ХОБЛ было несколько выше при проведении комбинационной терапии, содержащей формотерол (34,6%), по сравнению с комбинацией сальбутамола и ипратропиума (30,8%). В дополнение к этому процент пациентов сообщавших о "плохих" днях был ниже при использовании комбинации с содержанием

формотерола, однако эта разница не была статистически достоверной [16].

Форадил и теofilлин

Теofilлин рекомендуется как дополнительная терапия для пациентов, которые неадекватно контролируются ингаляционными бронходилататорами [1,4,17,18]. Медленно высвобождающиеся препараты теofilлина обладают пролонгированным действием и могут быть назначены дважды в день перорально. Поэтому они особенно показаны пациентам с ХОБЛ, у которых наблюдаются ночные и ранние утренние симптомы, или же тем больным, которые неспособны пользоваться ингаляционными препаратами [1,4,17,18]. Кроме того, теofilлин может оказывать стимулирующее влияние на центральную регуляцию дыхания (респираторный драйв), респираторные мышцы и снижать легочное сосудистое сопротивление, т.е. вызывает эффекты, которые желательны при обструктивных заболеваниях с выраженными клиническими проявлениями [29,36]. Однако при этом требуется очень точное дозирование и необходим контроль уровней препарата в плазме, что довольно сложно в повседневной клинической практике.

С целью сравнения эффективности, безопасности и переносимости форадила и теofilлина было проведено исследование продолжительностью 12 мес, в которое были включены 854 пациента ХОБЛ с выраженными симптоматическими проявлениями, получавшие 4 рандомизированно назначенных терапевтических режима: формотерол в дозах 12 и 24 мкг двукратно, индивидуально подобранные дозы теofilлина и плацебо [34].

Анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (*intention-to-treat analysis*) стандартизированной площади под кривой FEV_1 ($AUC-FEV_1$) после назначения утренней дозы исследуемого препарата показал, что бронходилатационный эффект формотерола в обеих дозах был статистически и клинически значимым по сравнению с плацебо через 3 и 12 мес лечебного периода. И хотя теofilлин был достоверно эффективней плацебо, меньшая доза форадила вызывала достоверно более высокий рост $AUC-FEV_1$ по сравнению с теofilлином для обоих временных точек, а форадил в дозе 24 мкг показал себя достоверно более эффективным, чем теofilлин после 3 мес лечения. Очень важным представляется то, что формотерол, независимо от дозы, продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с плацебо в субпопуляции, в которой отмечалась относительно фиксированная обструкция в соответствии с определением этого понятия в современных руководствах [4,18]. Теofilлин демонстрировал эффект близкий к плацебо в этой группе пациентов с необратимой и частично обратимой обструкцией.

Анализ динамики абсолютного уровня показателей OFV_1 , соответствующих индивидуальным временным точкам, начиная от утренней дозы исследуемого пре-

парата, через 3 и 12 мес лечения подтвердил статистически достоверное и клинически значимое превышение бронходилатационного эффекта плацебо форадилом. Эффект проявлялся уже через 5 мин после приема дозы и поддерживался по меньшей мере в течение 12 ч. Статистическая достоверность и пролонгированность превышающего эффекта над плацебо были отмечены и для теofilлина, однако этот эффект не достигал требуемого порога клинической значимости (т.е. 120 мл) во всех временных точках. Бронходилатационный эффект теofilлина был достоверно ниже по величине по сравнению с эффектами форадила в обеих дозировках, особенно в течение первых 4 ч после назначения утренней дозы исследуемого препарата.

Улучшение легочной функции под влиянием форадила сочеталось с существенным снижением использования экстренной терапии и с достоверным снижением частоты легких обострений (т.е. количества "плохих" дней), в то время как теofilлин не оказывал существенного влияния на эти характеристики ($p \leq 0,035$).

Количество тяжелых обострений ХОБЛ и госпитализаций, связанных с ними, было достоверно более низким у пациентов, получавших форадил. Это показывало, что продемонстрированное снижение количества "плохих" дней не было связано лишь с маскированием обострений и могло быть обусловлено другими факторами

По сравнению с терапевтически эффективными дозами медленно-высвобождающегося теofilлина, назначаемого дважды в день, форадил в обеих дозировках вызывал меньшее количество побочных эффектов и отказов от лечения. Большинство пациентов, преждевременно прекративших прием теofilлина, получали дозы, приводившие к плазменным уровням, считающимся относительно хорошо переносимыми (т.е. менее 15 мг/л) [17].

В последнее время все больше высказывается мнение по поводу того, что спирометрия не всегда является параметром, отражающим истинную клиническую эффективность бронходилататора. Одними из основных жалоб больных ХОБЛ является непереносимость физической нагрузки вследствие сниженной вентиляционной функции и нарушенного газообмена. Поэтому исследование влияния бронходилататоров на физическую работоспособность и метаболизм при нагрузке представляет большой интерес.

В НИИ пульмонологии Минздрава РФ было проведено рандомизированное, контролируемое параллельно-групповое сравнительное исследование форадила (12 мкг 2 раза в сутки) и одной из медленно-высвобождающихся лекарственных форм теofilлина теопэка (300 мг 2 раза в сутки) [22]. Эргоспирометрическое исследование с субмаксимальной ступенчато-возрастающей нагрузкой и тестом на выносливость на уровне 80% максимального потребления кислорода были проведены исходно и после 14-дневного курса лечения в обеих группах.

После 2-недельного лечебного периода отмечалось достоверное повышение показателя потребления кислорода — VO_2 ($p < 0,01$) в обеих группах. Однако максимальная частота сердечных сокращений на пике нагрузки была достоверно более высокой у пациентов, получавших теофиллин. Время выполнения теста на выносливость при 80% VO_2 повысилось на фоне форадила на 24% и было достоверно выше, чем в группе теопэка.

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что по сравнению с теофиллином форадил оказывает достоверно большее действие на аэробную физическую работоспособность, выносливость и в то же время дает меньшие побочные сердечно-сосудистые эффекты, проявляющиеся в повышении тахикардического ответа на физическую нагрузку. Это в целом подтверждает рассматриваемые ниже данные литературы.

Селективность и сердечно-сосудистые эффекты формотерола

Очень важным свойством, определяющим соотношение терапевтической эффективности и побочных влияний, является β_2 -адренергическая селективность. Идеальными β_2 -агонистами могли бы считаться те препараты, которые вызывали бы максимальный бронходилатационный эффект и минимальные побочные реакции (которые возникают из-за одновременной стимуляции α - и β_2 -рецепторов). В большинстве случаев активность в отношении β_2 -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью и не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, особенно в левом желудочке, в правом предсердии, где они представляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает различные побочные реакции, включая тахикардию, трепетание предсердий и ишемию миокарда. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала $Q-T$, что предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор [31].

Эксперименты, выполненные *in vitro* и *in vivo* на животных, для исследования фармакологических свойств формотерола подтвердили высокую селективность препарата. Поэтому, как и ожидалось, кардиостимулирующий эффект и релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру наблюдались при концентрациях разного порядка [24,30].

В вышеприведенных исследованиях форадил демонстрировал хорошую переносимость, и профиль побочных эффектов был сопоставим с плацебо [14]. Особый интерес вызывали побочные сердечно-сосудистые эффекты, которые возникли у 1 пациента, получавшего 12 мкг формотерола, 2 пациентов при до-

зе 24 мкг формотерола и 5 пациентов — в группе плацебо. Побочные действия, связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 11% пациентов, получавших формотерол 12 мкг, 19% — формотерол 24 мкг и 12% — плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата были головная боль, тремор, сухость во рту, мышечные спазмы, кашель, обострения ХОБЛ, диспноэ и зуд.

В сравнительном исследовании формотерола с теофиллином отмечалась примерно такая же картина [34]. Формотерол, независимо от дозы, достоверно не отличался от плацебо в отношении безопасности и переносимости. Побочные действия, связанные с приемом препарата, отмечались у 9% пациентов, получавших формотерол в дозе 12 мкг, 8% — формотерол 24 мкг и 8% — плацебо. Нарушения ритма отмечались у 2% пациентов, принимавших 12 мкг формотерола, у 3% — 24 мкг формотерола и у 2% — плацебо. Никакой зависимости между дозой форадила и частотой или количеством побочных эффектов отмечено не было.

При сравнении профилей безопасности двух основных пролонгированных β_2 -агонистов формотерола и сальметерола было отмечено, что, так же как и в исследованиях у больных астмой, при ХОБЛ профиль безопасности обоих препаратов существенно не различается [5,11]. При сравнении с теофиллином [34] формотерол представляется более переносимым препаратом с меньшими побочными эффектами и реже вызывает побочные реакции, а также служит причиной меньшего количества больных, выведенных из исследования, чем теофиллин. Количество пациентов, выбывших из исследования в первые 3 мес, было в 3 раза выше в группе теофиллина, чем формотерола [34].

Так как популяция больных ХОБЛ характеризуется высоким удельным весом пожилых пациентов и гипоксией миокарда, предрасполагающей к нарушениям ритма, существуют опасения, что β_2 -агонисты могут усугублять это состояние. Исследования у астматиков показали, что формотерол относительно хорошо переносим, обладает хорошим профилем безопасности и низким уровнем побочных сердечно-сосудистых эффектов [20,27].

С целью изучения кардиальных эффектов формотерола было проведено простое слепое, плацебо-контролируемое исследование препарата в дозировках 12 и 24 мкг и сальметерола 50 мкг у 12 больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями ритма и гипоксемией [8]. Полученные результаты показали, что хотя кардиальные эффекты и могут возникать у этих пациентов при применении формотерола, тем не менее они встречаются редко при назначении препарата в дозе 12 мкг, что позволяет поддерживать достаточно хороший профиль безопасности. В еще одном крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании кардиальных эффектов различных доз форадила, проведенном у 1231 пациенте [14], коли-

чество больных с побочными сердечно-сосудистыми проявлениями было приблизительно одинаковым в группах пациентов, которым был назначен формотерол в дозе 12 мкг (26 (6,4%) из 405 пациентов), формотерол 24 мкг (29 (7,1%) из 406 пациентов) и плацебо (25 (6,0%) из 420 пациентов). Сердечно-сосудистые проявления были оценены как связанные с приемом препарата у 6 пациентов в обеих группах, принимавших формотерол, и у 5 пациентов в группе плацебо. Частота аномальных ЭКГ-проявлений, увеличения продолжительности QTc, пониженного уровня калия в плазме в группах, получавших формотерол и плацебо, не различалась.

Заключение

Таким образом, результаты целого ряда масштабных клинических исследований больных ХОБЛ свидетельствуют о том, что формотерол уникально сочетает в себе 2 ценных свойства: быструю бронходилатацию и максимально-достижимую на сегодняшний день для β -агонистов продолжительность действия. По своему соотношению эффективность-безопасность форадил как минимум не уступает, а зачастую и превосходит другие препараты первой линии в лечении ХОБЛ.

По сравнению с ипратропиумом он обладает более быстрым началом и продолжительным действием, в большей степени улучшает легочную функцию и качество жизни. Кроме того, формотерол, назначаемый дважды в дозе 12 мкг, обладает преимуществом перед стандартными дозами ипратропиума в отношении контроля симптомов и потребности в экстренных ингаляциях. Применение формотерола в комбинации с ипратропиумом продемонстрировало более эффективный бронходилатационный и контролирующий симптоматику эффект, чем сочетание салбутамола и ипратропиума. Эти результаты не только свидетельствуют о том, что форадил самостоятельно может использоваться в качестве терапии первого выбора у больных ХОБЛ, но и показывают, что он является наиболее подходящим компонентом комбинированной терапии в сочетании с антихолинэргическими препаратами у пациентов, течение заболевания которых недостаточно контролируется монотерапией.

В одном из недавних исследований [7] было показано, что назначение формотерола в дозе 24 мкг "по потребности" вызывало быстрое купирование бронхоспазма у пациентов, переносящих обострение ХОБЛ. И хотя в современных руководствах форадил пока еще не позиционируется в качестве препарата, рекомендуемого к использованию "по потребности" у больных ХОБЛ, его быстрый бронходилатационный эффект у таких больных делает его одним из предпочтительных препаратов для применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77-S120.

2. Appleton S., Smith B., Veale A., Bara A. Long-acting β_2 -agonists for COPD (Cochrane review). In: The Cochrane Library. Oxford, UK: Update Software; 2000; issue 3. Available from <http://www.update-software.com/clubng/clublogon.htm>.
3. Benhamou D., Muir J.-F., Leclerc V. et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer[®]) with salbutamol (Ventodisk[™]). *Respir. Med.* 2001; 95: 817-821.
4. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (suppl.): S1-S28.
5. Cazzola M., Santangelo G., Piccolo A. et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol.* 1994; 7: 103-107.
6. Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G. et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir. Med.* 1995; 89: 357-362.
7. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-415.
8. Cazzola M., Di Perna F., Califano C. et al. Formoterol Turbuhaler (F) versus salmeterol Diskus (S) in patients with partially reversible stable COPD [abstr]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: A798.
9. Cazzola M., Centanni S., Regorda C. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 41-45.
10. Cazzola M., Di Perna F., D'Amato M. et al. Formoterol Turbuhaler[®] for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. *Respir. Med.* 2001; 95: 917-921.
11. Celik G., Kayacan O., Beder S. et al. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434-439.
12. Cordina M., Cacciottolo J.M., Jones C.H., Saliba N. Health-related quality of life (HRQL) and the use of formoterol in patients with COPD [abstr]. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl.33): 55s.
13. Dahl R., Kristufek P., Greefhorst A.P.M. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD [abstr]. *Ibid.* 2000; 16 (suppl.31): 51s.
14. Dahl R., Greefhorst L.A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778-784.
15. Di Bartolio C.G., Gonzalez J.G., Ruggieri M.P. et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil[®] Aerolizer[™] and Oxis Turbuhaler[®] in asthmatics. In: Program and abstracts of the 96th International conference of the American Thoracic Society. Toronto, Ontario; 2000. Session A21.
16. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirez 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. *Chest* 2001; 119 (5): 1347-1356.
17. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398-1420.
18. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2003.
19. Guyatt G., Townsend M., Keller J. et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. *Respir. Med.* 1991; 85 (suppl.B): 17-21.
20. Hacki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165-174.
21. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms of long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258-270.
22. Kalmanova E.N., Stulova O.Y., Aisanov Z.R. Influence of long-acting β_2 -agonist and sustained-release theophylline on maximal

- exercise capacity and endurance time in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl.35) (in press).
23. Kottakis J., Cioppa G.D., Creemers J. et al. Faster onset of bronchodilation with formoterol than with salmeterol in patients with stable, moderate to severe COPD: results of a randomized, double-blind clinical study. *Can. Respir. J.* 2002; 9: 107–115.
 24. Linden A., Bergendal A., Ullman A. et al. Salmeterol, formoterol, and salbutamol in the isolated guinea-pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax* 1993; 48: 547–553.
 25. Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412–416.
 26. Maesen B.L.P., Westermann C.J.J., Durkens V.A.M., van den Bosch J.M.M. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1103–1108.
 27. Maesen F.P.V., Costongs R., Smeets S.J. et al. Formoterol as dry powder inhalation: a dose finding study in comparison with formoterol metered dose inhaler and placebo. *Chest* 1992; 101: 1376–1381.
 28. Mahler D., Tomlinson D., Olmstead E. et al. Changes in dyspnea, health status, and lung function in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 61–65.
 29. McKay S.E., Howie C.A., Thomson A.H. et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48: 227.
 30. Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914–920.
 31. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204–1208.
 32. Pauwels R.A., Buist S.A., Calverley P.M.A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
 33. Redelmeier D., Goldstein R., Minutes S. et al. Spirometry and dyspnea in patients with COPD: when small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163–1168.
 34. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Ibid.* 2002; 121: 1058–1069.
 35. Sichletidis L., Kottakis J., Marcou S. et al. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53: 185–188.
 36. Ziment I. Pharmacological therapy of obstructive airway disease. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 461–486.

Поступила 28.08.03

© СОКОЛОВ А.С., 2003

УДК [616.23+616.21]–085.23

А.С.Соколов

ЭРЕСПАЛ (ФЕНСПИРИД) В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ЛОР-ОРГАНОВ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Экспериментальная фармакология

В поддержании гомеостаза организма воспаление является одной из важнейших физиологических реакций. Фармакологическое воздействие на патогенетические процессы воспаления осуществляется через применение противовоспалительных препаратов. В настоящее время наиболее часто для этого используют глюкокортикостероиды и так называемые классические нестероидные противовоспалительные препараты (салицилаты, производные пирозолона, индола, арилпропионовой и арилуксусной кислоты, фениматы и оксикамы). Особое место среди препаратов, влияющих на процессы воспаления, занимает фенспирид.

Фенспирид — действующее вещество препарата "Эреспал" (фирма "Сервье", Франция), по своей химической структуре не принадлежит ни к классу стероидных препаратов, ни к классическим нестероидным противовоспалительным средствам. Однако спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его в лечении заболеваний бронхолегочной системы и ЛОР-органов, в основе которых лежит воспаление.

В начале противовоспалительная активность фенспирида была продемонстрирована на модели отека лапы крысы, индуцированного различными воспалительными агентами, в конце 60-х годов XX века [12]. Затем эта активность была подтверждена на моделях острого плеврита, вызываемого с помощью каррагенина у мышей или зимозана у крыс, и хронического легочного воспаления, вызываемого с помощью ингаляции SO_2 в течение 4 нед [10,14].

В обеих моделях острого воспаления было показано, что фенспирид снижает объем плеврального экссудата на 50–70%, уменьшает в нем количество белка и воспалительных клеток, причем у мышей противовоспалительная активность была сопоставима с таковой индометацина и пироксикама и превосходила таковую у аспирина и фенилбутазона. У крыс противовоспалительная активность была дозозависимой в пределах 5–60 мг/кг.

Противовоспалительное действие фенспирида при хроническом воспалении проявлялось на различных