

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова, В.В. Ботвиньева, Н.И. Вознесенская, Р.М. Торшхоева, К.Е. Эфендиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Особенности применения пролонгированного $\beta_2$ -адреномиметика формотерола в лечении детей с бронхиальной астмой

ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  $\beta_2$ -АДРЕНОМИМЕТИКА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФОРМОТЕРОЛА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ПОДРОБНО ОПИСАНЫ ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ПРЕПАРАТА. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПРОБЛЕМЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОРМОТЕРОЛА И ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФОРМОТЕРОЛ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный врач консультативно-  
диагностического центра  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62  
тел. (495) 134-03-92  
Статья поступила 11.04.2006 г.,  
принята к печати 26.07.2006 г.

42

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространённых во всём мире хронических заболеваний, представляющее значительную социальную проблему, как для детей, так и для взрослых. Существуют убедительные данные о том, что за последние 20 лет распространённость заболевания значительно увеличилась, особенно среди детского населения. По данным «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2004) распространённость симптомов БА у детей чрезвычайно варьирует и составляет в различных популяциях от 0 до 30% [1].

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого играют роль многие клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает гиперреактивность дыхательных путей, приводящую к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространённой, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [1].

Лекарственные средства, применяемые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы или «средства скорой помощи»), а также на уменьшение воспаления и контроль над симптомами заболевания (препараты базисной терапии). К средствам базисной терапии последним относят лекарственные средства с противовоспалительным эффектом (глюкокортикоиды (ГК), кромоны, антилейкотриеновые средства, анти-IgE и антицитокинные препараты) и длительнодействующие бронходилататоры ( $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия, препараты теофиллина с замедленным высвобождением). Наиболее эффективными средствами базисной терапии в настоящее время считают ингаляционные ГК. К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинергические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики [2].

**Yu.G. Levina, L.S. Namazova, V.V. Botvinieva,  
N.I. Voznesenskaya, R.M. Torshkhoyeva, K.Ye. Efendiyeva**

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

**Peculiarities of therapy with  
long-acting  $\beta_2$ -adrenergic  
agonist formoterol  
for asthma in children**

INFORMATION ON CLINICAL USE OF LONG-ACTING  $\beta_2$ -ADRENERGIC AGONIST FORMOTEROL IN CHILDREN WITH ASTHMA IS PRESENTED. PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS ARE SCRUTINIZED IN DETAIL. COMBINED THERAPY FOR ASTHMA WITH FORMOTEROL AND INHALED CORTICOSTEROIDS IS SPOTLIGHTED.

**KEY WORDS:** FORMOTEROL, BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN.

Неадекватное лечение БА у детей приводит к неконтролируемому течению заболевания с сохранением воспалительных изменений в бронхах и персистенцией бронхиальной обструкции, и частому использованию бронхолитиков. Неконтролируемое течение БА любой степени тяжести значительно ухудшает качество жизни пациентов в результате ограничения их физической и социальной активности [3].

Адекватное ведение больных БА чаще всего позволяет эффективно контролировать симптомы заболевания. Цели лечения больных БА включают [1]:

- достижение и поддержание контроля над симптомами болезни;
- предотвращение обострений БА;
- поддержание функций лёгких по возможности на уровне, близком к нормальным показателям;
- поддержание нормального уровня активности, в том числе физической;
- исключение побочных эффектов противоастматических препаратов;
- предотвращение развития необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение связанной с БА смертности.

К показателям контроля заболевания «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» относят следующие [1]:

- минимальная выраженность (в идеале отсутствие) хронических симптомов БА, включая ночные;
- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальная потребность (в идеале отсутствие) в  $\beta_2$ -адреномиметиках (по мере необходимости);
- отсутствие ограничений активности, в том числе физической;
- суточные колебания пиковой скорости выдоха менее 20%;
- нормальные (близкие к нормальным) показатели пиковой скорости выдоха;
- минимальная выраженность (или отсутствие) нежелательных эффектов лекарственных препаратов.

$\beta_2$ -адреномиметики используют для лечения БА с 60-х гг. XX века. Препараты этой группы вызывают расширение бронхов за счёт воздействия на  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры стенки дыхательных путей. Фармакологические свойства  $\beta_2$ -адреномиметиков определяются их способностью стимулировать  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы различных клеток. У первых  $\beta_2$ -адреномиметиков (в частности, изопреналина избирательность действия была низкой, что приводило не только к расширению бронхов, но и множеству нежелательных побочных эффектов. Это вынудило продолжить поиск препаратов, действующих преимущественно на  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов. В результате был создан «золотой стандарт» короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков — салбутамол. Параллельно был синтезирован и фенотерол, обладающий большим количеством нежелательных эффектов, поэтому у детей его применяют редко. Поскольку салбутамол и фенотерол обладают малой продолжительностью действия (4–6 ч), их назначение не позволяет контролировать ночные симптомы БА. Дальнейшие исследования привели к синтезу  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия — формотерола и салметерола. Классификация  $\beta_2$ -адреномиметиков в зависимости от начала и продолжительности их действия представлена в таблице.

Эффект  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия сохраняется в течение 12 ч. Установлено, что при связывании

**Таблица.** Классификация  $\beta_2$ -адреномиметиков

Начало действия	Длительность действия	
	Короткая	Длительная
Быстрое	Фенотерол Сальбутамол Тербуталин	Формотерол
Медленное		Салметерол

молекулы  $\beta_2$ -адреномиметика с  $\beta_2$ -адренорецептором и активации последнего происходит увеличение внутриклеточной концентрации циклической АМФ, что вызывает релаксацию гладкой мускулатуры бронхов и подавление выброса медиаторов воспаления из тучных клеток. Пролонгированные препараты обеспечивают лучший контроль симптомов и показателей функций лёгких у больных БА (по сравнению с  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия) и улучшают качество жизни пациентов [5].

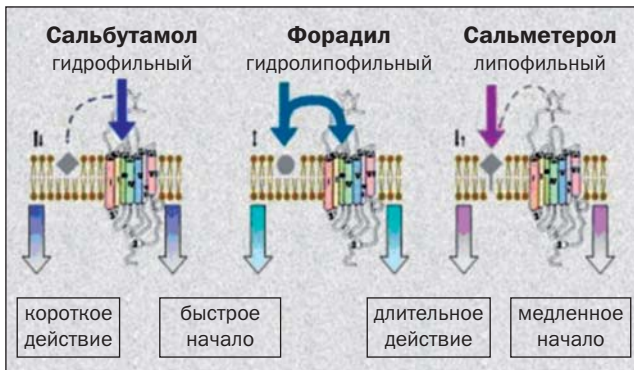
Липофильность — ключевой фактор, определяющий время начала и продолжительность бронхолитического эффекта  $\beta_2$ -адреномиметика; плазмалемма (клеточная мембрана) играет роль своеобразного депо препарата.  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия обладают длинными липофильными боковыми цепями, благодаря чему фиксируются в смежных по отношению к  $\beta_2$ -адренорецептору областях клеточной мембраны, что пролонгирует эффект препарата. При этом объективно достигается максимальный бронходилатирующий эффект и минимизируется побочное действие [6]. Сальбутамол — высокогидрофильное соединение, благодаря чему может перемещаться из экстрацеллюлярной области непосредственно в сердцевину  $\beta_2$ -адренорецептора, где формируются ионные взаимодействия между молекулой препарата и активным сайтом рецептора, что обеспечивает быстрое начала действия [7]. Когда ионные связи нарушаются, молекула препарата отсоединяется от активного сайта и удаляется путём диффузии. Другая молекула может попадать в активный сайт тем же способом. Количество молекул салбутамола в жидкой фазе зависит от принятой дозы препарата, однако они обычно быстро удаляются путём диффузии, что и определяет короткую продолжительность действия.

Формотерол обладает средней липофильностью. Молекулы формотерола могут непосредственно проникать в сердцевину  $\beta_2$ -адренорецептора и напрямую взаимодействовать с активными сайтами, обеспечивая таким образом быстрое наступление эффекта. Тем не менее, большая часть молекул диффундируют в клеточную мембрану, где таким образом формируется депо формотерола (его размеры зависят от дозы принятого препарата). Когда молекула формотерола отсоединяется от активного сайта, другая депонированная молекула занимает её место, проникая из мембраны в экстрацеллюлярную водную область. Поэтому формотерол имеет более длительную продолжительность действия, зависящую от дозы препарата [8].

Салметерол значительно более липофилен, чем формотерол, и начинает действовать через больший период времени, что связано с малой скоростью диффузии через клеточную мембрану в  $\beta_2$ -адренорецептор (рис. 1).

Первое упоминание о формотероле как о стандартном  $\beta_2$ -адреномиметике для перорального приёма датируется 1976 г., однако лишь спустя 10 лет было открыто уникальное свойство препарата — пролонгированная бронходилатация при его ингаляционном введении [9]. Формотерол в первые стали применять в Японии в 1986 г. в форме таблеток и сиропа. С 1990 г. начал применяться аэрозольную лекарственную форму формотерола, разработанную

**Рис. 1.** Теория диффузной макрокинетики (по G.P. Anderson, 1993)



фирмой Сибя (Швейцария), а с 1994 г. его начали выпускать в форме порошкового ингалятора. В России формотерол представлен двумя препаратами: Форадил (Новартис Фарма, Швейцария) и Оксис Турбухалер (Астра Зенека, Великобритания). Форадил представляет собой порошок для ингаляций, вводимый с помощью специального устройства — «Аэролайзера» (Novartis Pharma AG, Швейцария). При использовании порошкового ингалятора больным рекомендуют вдыхать через устройство с максимальным усилием — такой приём позволяет обеспечить максимальный инспираторный поток, что повышает респираторную фракцию аэрозоля. С другой стороны, очень быстрая ингаляция снижает депозицию в периферических отделах бронхиального дерева, что особенно актуально для порошковых ингаляторов с низким сопротивлением. Задержка дыхания после ингаляции, наклон головы и вдох от уровня более низких лёгочных объёмов не влияют на эффективность порошкового ингалятора [10]. Необходимо помнить, что при использовании порошкового ингалятора пациент не должен выдыхать в ингалятор перед ингаляцией, чтобы не «выдуть» дозу из ингалятора.

К достоинствам капсульных моделей порошковых ингаляторов относятся точность дозирования препарата, компактный размер, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость. К недостаткам следует отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы (неадекватное вскрытие капсулы, её застревание в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы) [11]. Впрочем, необходимость заправки порошкового ингалятора перед каждой ингаляцией не представляет большой проблемы при использовании бронхолитика пролонгированного действия, например, формотерола (Форадил), который назначают не чаще 1–2 раз в сут, однако это может вызвать определённые неудобства при использовании других препаратов, вводимых чаще 3 раз в сутки.

Ингалятор «Аэролайзер» (ранее называвшийся «Циклохалер») представляет активируемый дыханием однозарядный порошковый ингалятор. При проведении ингаляции капсулу помещают во внутреннюю ячейку «Аэролайзера» и прокалывают нажатием на кнопки по бокам ингалятора. Во время ингаляции поток воздуха подхватывает капсулу и заставляет её вращаться, таким образом порошок высвобождается и перемешивается с вдыхаемым воздухом. Это обеспечивает полезную обратную связь, позволяющую контролировать доставку дозы, что особенно важно у детей, более склонных, чем взрослые, к неадекватному дозированию. Пациент может видеть дозу в капсуле и убедиться в отпуске дозы, слышит, как вращается капсула во время ингаляции, ощущает вкус лактозы во рту и, таким образом, контролирует

ее опорожнение капсулы. Кроме того, дополнительным средством контроля адекватности ингаляции служит наступление бронходилатации, которая при применении формотерола развивается в течение нескольких минут.

Величина воздушного потока через ингаляционное устройство, активируемое дыханием, зависит от величины его сопротивления потоку воздуха. У ингалятора «Аэролайзер» сопротивление умеренное, что позволяет применять его при более низких инспираторных потоках (30 л/мин). Тем не менее, эффективность «Аэролайзера» также зависит от величины потока. В исследовании *in vitro* показано снижение фракции респираторных частиц с уменьшением инспираторного потока: срединный массовый аэродинамический диаметр частиц составлял 7,2 и 5,3 мкм при потоках 40 и 80 л/мин соответственно [13].

Умеренное сопротивление ингалятора позволяет пациенту (или его родителю/опекуну) полностью контролировать дозирование, сводя к минимуму риск передозировки или приёма недостаточной дозы. Это особенно важно для детей, у которых выше вероятность низкой скорости вдоха из-за внутренних ограничений воздушного потока и/или неспособности правильно пользоваться ингалятором. Исследования с применением «Аэролайзера» у детей в возрасте 6–11 лет показали, что почти все они, в том числе и с тяжёлой БА, могут достичь пиковой скорости вдоха 60 л/мин [11, 14, 15].

При исследовании бронхорасширяющего эффекта формотерола (12 мг), вводимого с помощью «Аэролайзера» или «Турбухалера», значимых различий между двумя порошковыми ингаляторами относительно изменения ОФВ<sub>1</sub> через 12 ч по сравнению с исходными показателями выявлено не было. Прирост ОФВ<sub>1</sub> при применении формотерола по сравнению с плацебо был одинаково высоким для обоих порошковых ингаляторов. Таким образом, эффективность формотерола при использовании порошкового ингалятора «Аэролайзера» и «Турбухалера» одинакова [16].

Сравнение клинической эффективности и удобства применения ингаляторов «Аэролайзер» и «Турбухалер» было проведено в рандомизированном мультицентровом параллельном исследовании [17]. У 200 больных БА, не достигшим контроля над заболеванием на фоне терапии ингаляционными ГК, дополнительно назначили формотерол в дозе 12 мкг 2 раза в сут через «Аэролайзер» или «Турбухалер» в течение 4 нед. Правильная техника ингаляции отмечена у 86% пациентов, применявших «Турбухалер» и у 98% пациентов, применявших «Аэролайзер». Каких-либо различий в клинической эффективности формотерола при его введении с помощью указанных ингаляторов выявлено не было. В то же время было отмечено, что «Аэролайзер» более прост в применении по сравнению с «Турбухалером».

Формотерол в форме ингаляций начинает оказывать действие уже через 3 мин, максимальный эффект развивается через 30–60 мин, то есть почти также, как у  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия сальбутамола [18, 19]. Формотерол в дозе 24 мкг увеличивает ОФВ<sub>1</sub> на 15% через 6–8 мин [20]. По силе воздействия на  $\beta_2$ -адренорецепторы гладкой мускулатуры дыхательных путей формотерол приблизительно в 2 раза сильнее салметерола [6]. Бронхорасширяющий эффект формотерола зависит от дозы: продолжительность действия после ингаляции 6, 12 и 24 мкг составляет 5, 7–8 и 10 ч соответственно, что определяется механизмом его мембранного депонирования. Формотерол предупреждает возникновение бронхоспазма, вызываемого метахолином, в течение 12 ч, и купирует бронхообструкцию, спровоцированную физической нагрузкой и гипервентиляцией, в течение 4 ч после ингаляции [21]. Таким образом, особенность формотерола состо-

ит в том, что его можно использовать как для неотложной, так и для поддерживающей терапии.

В исследовании M. Palmqvist у больных, получавших формотерол, резистентность к действию неспецифических стимулов, сужающих бронхи, была более высокой [22]. Кроме того, протективный эффект формотерола (в отличие от салметерола) носил дозозависимый характер.

В обзоре J. Kottakis et al. указывается на эффективность формотерола при отсутствии клинического эффекта от салметерола. Контролируемые исследования показали, что у части больных БА формотерол оказывает эффект при отсутствии клинического ответа на салметерол [23].

Эффективность и безопасность формотерола изучена в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании. Препарат в дозе 12 или 24 мкг был назначен на 12 мес 518 детям в возрасте 5–12 лет с БА, получавшим противовоспалительные препараты, но всё ещё нуждавшимся в ежедневном применении  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия для облегчения симптомов. ОФВ<sub>1</sub> после первой ингаляции препарата, а также через 3 и 12 мес от начала терапии был существенно выше у пациентов, получавших формотерол (как по 12, так и по 24 мкг), чем в контрольной группе. Исследование продемонстрировало, что у детей с БА и неадекватным контролем симптомов на фоне противовоспалительной терапии дополнительное назначение ингаляционного формотерола улучшает функцию лёгких, уменьшает число ночных симптомов и необходимость в применении  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия. Данные исследования также подтверждают, что регулярное применение мощного бронходилататора длительного действия безопасно и хорошо переносится при условии, что пациенты также получают ингаляционные ГК в качестве противовоспалительной терапии. Тем не менее, следует помнить, что не следует уменьшать ни объём противовоспалительной терапии, ни регулярность мониторинга течения заболевания, даже если назначение  $\beta$ -адреномиметиков длительного действия позволило достичь уменьшения выраженности симптомов и улучшения функции лёгких [24].

Хорошие результаты также получены при исследовании «гибкого» режим дозирования формотерола (регулярный приём 2 раза в сут в сочетании с периодическим использованием в качестве препарата для облегчения симптомов). Суммарная доза формотерола в большинстве случаев (96% из 2452 дней лечения) не превышала 48 мкг/сут. В течение 9–12 мес последующего наблюдения эффективность формотерола при таком режиме дозирования сохранялась, а каких либо сомнений в безопасности препарата не возникло [14].

В последнее время большое внимание уделяют противовоспалительному действию  $\beta_2$ -адреномиметиков, хотя его клиническое значение по всей видимости не столь значительно [25]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании оценивали влияние формотерола на клинические показатели и медиаторы воспаления у 34 детей в возрасте 6–18 лет с атопической БА средней степени тяжести [26]. В ходе этого исследования было установлено, что формотерол не только уменьшает выраженность симптомов и улучшает функцию лёгких у детей, но также уменьшает содержание в крови эозинофилов, эозинофильного катионного белка и интерлейкина 4. Результаты исследования предполагают, что формотерол обладает определённым противовоспалительным эффектом, хотя и недостаточным выраженным, чтобы рассматривать препарат как средство базисной противовоспалительной терапии [26].

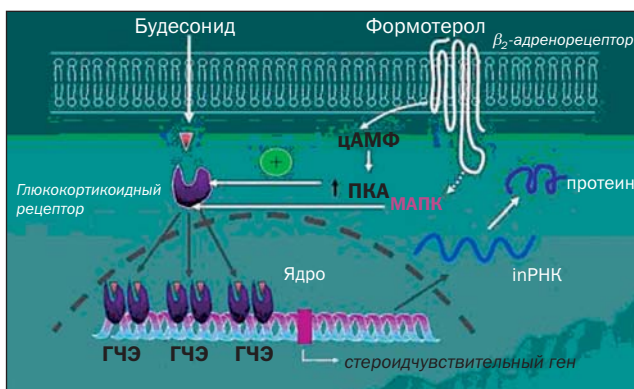
Существуют данные о возможном маскировании воспаления при применении  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия [27–29]. В то же время, по данным других авторов, маскирование воспаления дыхательных путей на фоне комбинированной терапии ингаляционными ГК и  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия отсутствует, что подтверждают результаты морфологических исследований при комбинированном лечении будесонидом с формотеролом и монотерапии будесонидом [23, 30–32].

Ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия следует назначать до повышения дозы ингаляционных ГК в тех случаях, когда стандартные дозы последних не позволяют достичь контроля БА. Поскольку длительная терапия ингаляционными  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия не оказывает достаточного влияния на перестраивающее воспаление дыхательных путей при БА, их всегда следует применять в сочетании с ингаляционными ГК [33, 34]. Дополнительное назначение ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия пациентам, получающим ингаляционные ГК уменьшает выраженность симптомов (в том числе ночных), улучшает функцию лёгких, уменьшает потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиках короткого действия, а также снижает частоту обострений [35–39].

В настоящее время существуют убедительные данные, что ингаляционные ГК и  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия обладают комплементарным (взаимно усиливающим) механизмом действия [40–43]. ГК могут оказывать несколько эффектов на  $\beta_2$ -адренорецепторы, в частности, способствовать поддержанию их высокой чувствительности и увеличивать синтез протеина  $\beta_2$ -адренорецептора на уровне транскрипции генов [44]. С другой стороны, в ходе каскада биохимических реакций, возникающих при связывании  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия с  $\beta_2$ -адренорецептором, происходит активация митоген-активируемой протеинкиназы [45]. Последняя фосфорилирует неактивный глюкокортикоидный рецептор, что повышает его чувствительность [46, 47] (рис. 2).

Включение ингаляционного  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия в схему лечения больных, у которых БА не удаётся контролировать низкими или высокими дозами ингаляционных ГК, более эффективно, чем увеличение дозы ингаляционных ГК в 2 раза и более [38, 40, 41]. Ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия также можно применять для профилактики бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой, поскольку они обеспечивают более длительный защитный эффект, чем ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия [48]. Быстрое начало и большая продолжительность

Рис. 2. Эффект формотерола на рецепторы ГК [46]



действия формотерола позволяет больным с бронхоконстрикцией, вызванной физической нагрузкой, более полно участвовать в целом ряде видов деятельности, от ежедневных занятий, не требующих усилий, до интенсивных физических нагрузок [4].

Дети хорошо переносят длительное лечение формотеролом в сочетании с базисной противовоспалительной терапией, а также его применение по требованию. Побочные эффекты формотерола сопоставимы с таковыми  $\beta_2$ -адреномиметиков короткого действия, причём возникают они достаточно редко [4, 12, 14, 30]. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов сосудов приводит к снижению диастолического артериального давления и тахикардии. Метаболические изменения (гипокалиемия) могут привести к удлинению интервала QT, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуют дополнительный контроль концентрации глюкозы в крови. Побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками.  $\beta_2$ -адреноблокаторы могут ослаблять действие формотерола. Одновременное назначение ксантинов, ГК, диуретиков может усилить гипокалиемическое действие препарата. При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты, возможно усиление его действия на сердечно-сосудистую систему. Одновременное применение формотерола с хинидином, сердечными гликозидами, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска развития желудочковых аритмий.

Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности сочетанного применения  $\beta_2$ -адреномиметика длительного действия формотерола (Форадила) и ингаляционного ГК флутиказона (Фликсотид), и двух комбинированных препаратов — салметерола + флутиказона (Серетид) и формотерола + будесонида (Симбикорт), при БА среднетяжёлого и тяжёлого течения у детей. Наш опыт применения бронходилататоров пролонгированного действия также показывает их высокую эффективность и безопасность.

Под наблюдением находилось 35 детей в возрасте 6–17 лет с БА среднетяжёлого и тяжёлого течения, у которых контроля заболевания на фоне монотерапии ингаляционными ГК достичь не удалось. В зависимости от назначенных препаратов дети были разделены на 3 группы. Пациенты I группы (12 детей) получали формотерол (12 мкг) и флутиказон (125 или 250 мкг) 2 раза в сут, II группы (11 детей) — салметерол + флутиказон (100/50 или 250/50 мкг) 2 раза в сут, III группы (12 детей) — формотерол + будесонид (160/4,5 мкг) по 1–2 ингаляции 2 раза в сут. Дозу препаратов определяли в соответствии со степенью тяжести заболевания с учётом рекомендаций, изложенных в «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы». Учитывали данные спирографии, пикфлоуметрии, частоту приступов затруднения дыхания, физикальные данные бронхообструкции, частоту сердечных сокращений, дополнительное применение короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков (сальбутамола), системных ГК. Также анализировали показатели иммунного ответа (уровни общего IgE, цитокинов в крови).

На фоне лечения отмечено значимое снижение частоты эпизодов затруднения дыхания, выраженности дневных и ночных симптомов БА, увеличение показателей спирографии и утренней и вечерней пиковой скорости выдоха,

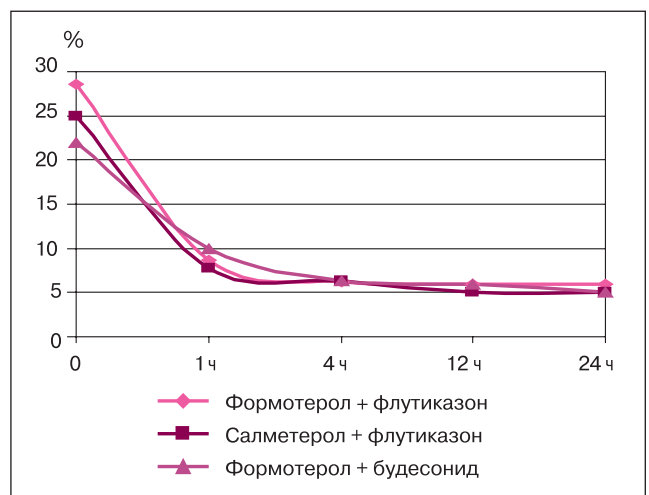
уменьшение показателей суточной лабильности бронхов (рис. 3–5). У подавляющего большинства больных необходимо в дополнительном назначении сальбутамола, пероральных теофиллинов, системных ГК не возникло. Нежелательные явления (головокружение, тремор, тахикардия, кашель, першение в горле) на фоне проводимой терапии были минимальными и не потребовали отмены препарата. Установлено значимое снижение концентрации в сыворотке крови IgE, интерлейкина 4, интерлейкина 13, повышение — интерферона  $\gamma$ , интерлейкина 10, интерлейкина 12 (рис. 6–7). Выявленные изменения цитокинового статуса свидетельствуют о переключении иммунного ответа с Th<sub>2</sub>- на Th<sub>1</sub>-тип.

Выявлено, что комбинированная терапия указанным пре-

Рис. 3. Динамика утренних показателей пиковой скорости выдоха по отношению к норме за 6 мес лечения, %



Рис. 4. Динамика суточной лабильности бронхов, %



паратом эффективна и безопасна у детей со среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей БА, не достигших контроля на фоне монотерапии ингаляционными ГК.

Таким образом, применение формотерола показано при среднетяжёлой и тяжёлой БА в качестве базисной терапии в сочетании с ингаляционными ГК, а также для профилактики бронхоспазма, вызываемого ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой. Возможно использование препарата по потребности для облегчения симптомов БА.

welcome

## УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!



формотерол  
**Форадил**

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

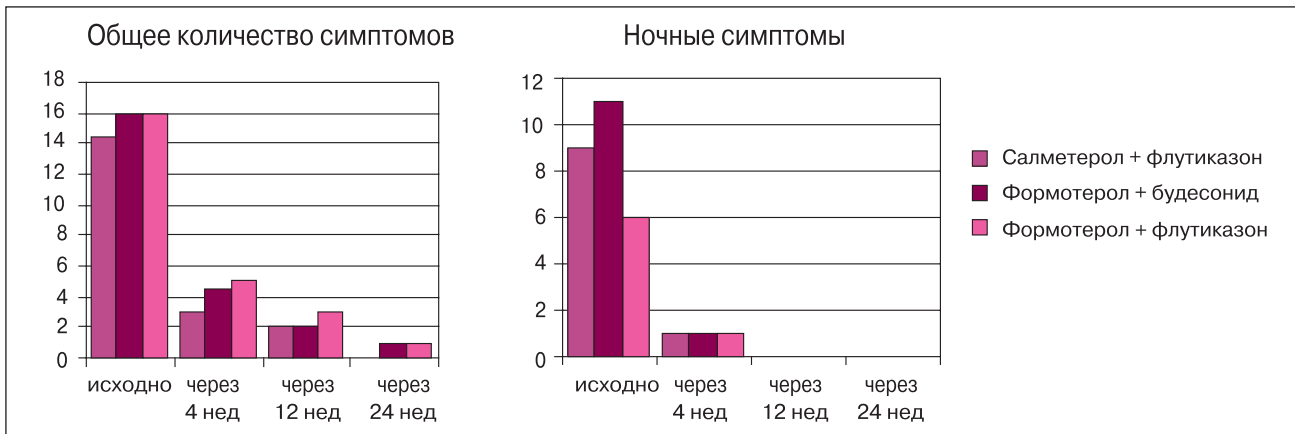
**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма.** Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции. **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 применить 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 Форадилом пациентам следует продолжать противовоспалительную терапию без изменений. Риск развития тяжелой гипохалиемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксально го 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 автомашин 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, проксинамид, 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

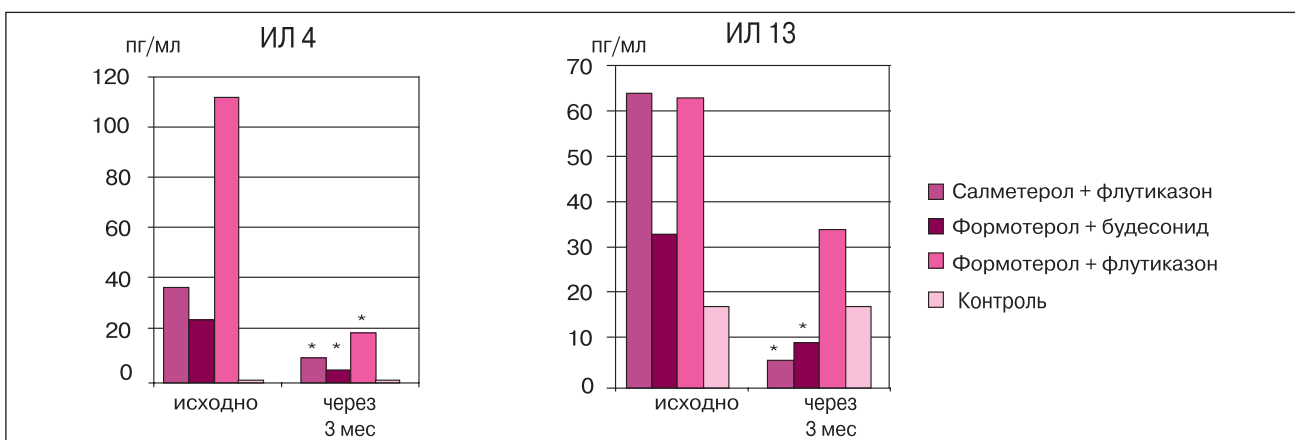
 **NOVARTIS**

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ  
можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисез Инк.:**  
123104 Москва, Б. Палашевский пер., 15; тел.: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268,  
www.novartis.ru

**Рис. 5.** Достижение контроля над симптомами бронхиальной астмы у пациентов в группах

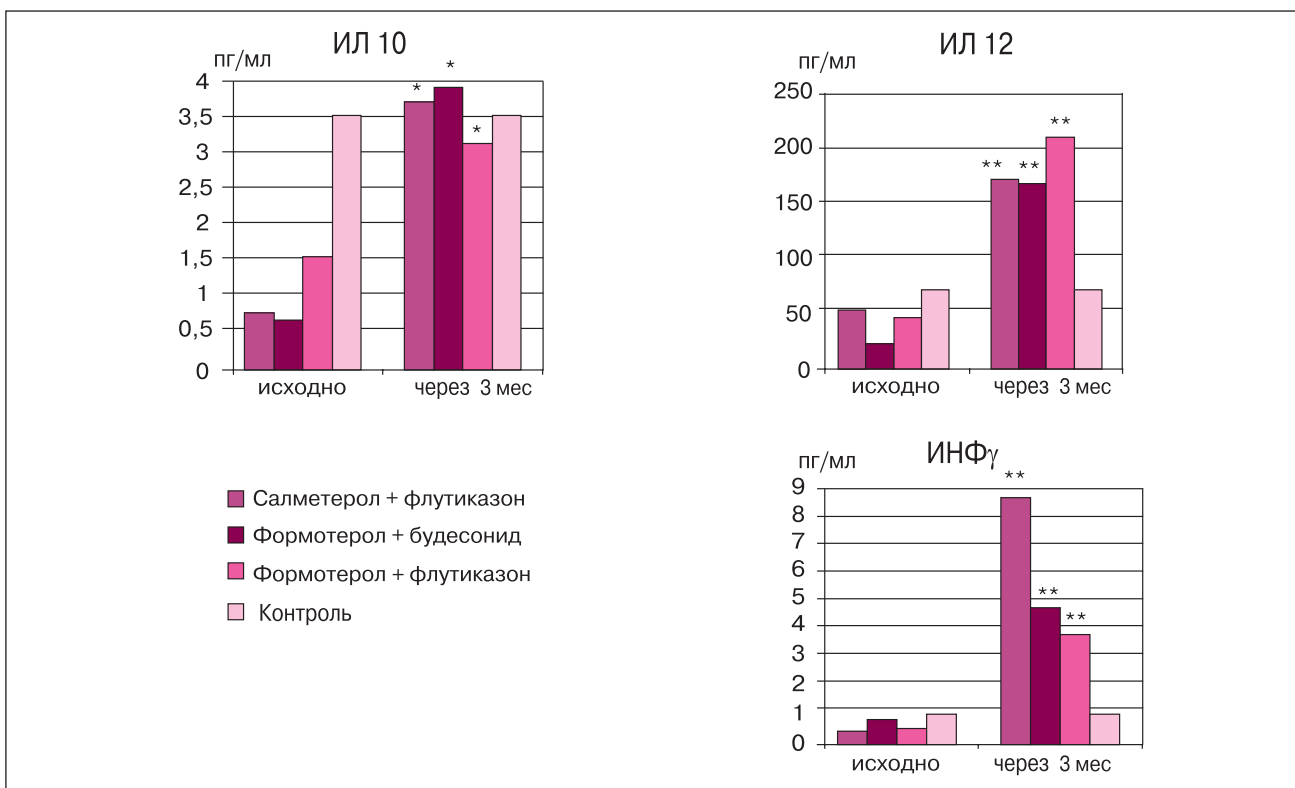


**Рис. 6.** Динамика концентрации интерлейкина 4 и интерлейкина 13 в сыворотке крови



\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

**Рис. 7.** Динамика концентрации интерлейкина 10 (ИЛ 10), интерлейкина 12 (ИЛ 12) и интерферона  $\gamma$  (ИНФ  $\gamma$ ) в сыворотке крови



\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы (GINA). — 2004.
2. Бронхиальная астма / Педиатрия. Клинические рекомендации. — М., 2005. — С. 46–47.
3. Геппе Н.А., Гребенева И.В., Карпушкина А.В. Материалы научно-практической конференции «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика». — М., 1999. — 13 с.
4. Bronsky E.A., Yegen U., Yeh C.M. et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 4. — P. 407–412.
5. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Пролонгированные b2-агонисты: место в терапии обструктивных болезней лёгких // *Consilium Medicum.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 115–119.
6. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2131–2147.
7. Tota M.R., Candelore M.R., Dixon R.A., Strader C.D. Biophysical and genetic analysis of the ligand-binding site of the beta-adrenoceptor // *Trends Pharmacological Science.* — 1991. — V. 12. — P. 4–6.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2145–2160.
9. Lofdahl C.G., Svedmyr N. The use of beta 2-adrenoceptor agonists in the treatment of bronchial asthma // *Pharmacol. Toxicol.* — 1996. — V. 78, № 1. — P. 3–11.
10. Pedersen S. Delivery options for inhaled therapy in children over the age of 6 years // *J. Aerosol. Med.* — 1997. — V. 10, Suppl. 1. — P. 41–44.
11. Niclson K.G., Skov M., Mug B. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer // *Eur. Resp. J.* — 1997. — V. 10. — P. 2105–2109.
12. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial // *Eur. Resp. J.* — 2003. — V. 22, № 5. — P. 787–794.
13. van der Kolk H., Zanen P., Tushuizen E., Gusdorf C.F. The effect of inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1991. — Spec № 3. — P. 415–418.
14. Pearlman D.S., Kottakis J., Till D., Della Cioppa G. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer): results from long-term clinical trials in children // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — V. 18, № 8. — P. 445–455.
15. Mehra S., Bronsky E.A., Pfister P. The Aerolizer dry powder inhaler allows successful administration of formoterol to pediatric and adult patients with varying degrees of asthma // *Chest.* — 2002. — V. 122 (Suppl.). — 83 p.
16. Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler // *Can. Respir. J.* — 1999. — V. 6, № 5. — P. 412–416.
17. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55, № 3. — P. 164–170.
18. von Berg A., Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma // *Pediatr. Pulmonol.* — 1989. — V. 7. — P. 89–93.
19. Graff-Lonnevig V., Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol // *Clin. Exp. Allergy.* — 1990. — V. 20. — P. 429–432.
20. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action // *Eur. Resp. J.* — 1996. — V. 9. — P. 1684–1688.
21. McAlpine L.G., Thomas N.C. Prophylaxis of exercise-induced asthma with inhaled formoterol, a long-acting beta 2-adrenergic agonist // *Respir. Med.* — 1990. — V. 84. — 293 p.
22. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients // *AMJ Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — V. 160. — P. 244–249.
23. Kottakis J., Wood R., Le Gros V., Della Cioppa G. Clinical efficacy with formoterol in the absence of a response to salmeterol: a review // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — V. 55. — P. 476–479.
24. Bensch G., Berger W.E., Blokhin B.M. et al. International Study Group on Foradil Evaluation in Pediatric Asthma. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2002. — V. 89, № 2. — P. 180–190.
25. Barnes P.J. Effect of beta-agonists on inflammatory cells // *J. Allerg. and Clin. Immunol.* — 1999. — V. 104. — P. 10–17.
26. 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. — V. 89, № 1. — P. 67–73.
27. Mcivor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma // *Crit. Care Med.* — 1998. — V. 158, № 3. — P. 924–930.
28. Pizzichini M.M., Kidney J.C., Wong B.J. et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses // *Eur. Resp. J.* — 1996. — V. 9. — P. 449–455.
29. Wong B.J., Dolovich J., Ramsdale E.H. et al. Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1992. — V. 146. — P. 1156–1160.
30. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — V. 161 (3 Pt 1). — P. 996–1001.
31. De Blic J., Kuusela L.A. Formoterol dry powder capsules for inhalation in children with asthma treated over one year // *Eur. Resp. J.* — 1995. — V. 8 (suppl. 19). — 146 p.
32. Геппе Н.А. Различные аспекты применения формотерола при бронхиальной астме у детей // *Consilium medicum.* — 2003. — Т. 5, № 9.
33. Lemanske R.F.Jr., Sorkness C.A., Mauger E.A. et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 285. — P. 2594–2603.
34. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 285. — P. 2583–2593.
35. Pearlman D.S., Chervinsky P., LaForce C. et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 327. — P. 1420–1425.
36. Kesten S., Chapman K.R., Broder I. et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma // *Am Rev. Respir. Dis.* — 1991. — V. 144. — P. 622–625.
37. Wenzel S.E., Lumry W., Manning M. et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 1998. — V. 80. — P. 463–470.
38. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACT) International Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1405–1411.
39. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // *BMJ.* — 2000. — V. 320. — P. 1368–1673.
40. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 219–224.
41. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N. et al. Comparison of addition of SM to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — V. 153. — P. 1481–1488.
42. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Медникова Р.Б., Беда М.В. Эффективность сочетанного применения флутиказона пропionato и сальметерола при 18-месячной терапии больных стероидозависимой бронхиальной астмой // *Пульмонология.* — 1998. — Т. 8, № 3. — С. 64–70.
43. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф. и др. Дифференцированный подход к назначению ингаляционных кортикостероидных препаратов при бронхиальной астме у детей // *Пульмонология.* — 1999. — Т. 9, № 4. — С. 71–76.
44. Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J. Beta-adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids // *J. Biol. Chem.* — 1988. — V. 263. — P. 9067–9070.
45. Dowling R.B., Rayner C.F., Rutman A., Jackson A.D. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155. — P. 327–336.
46. Krstic M.D., Rogatsky I., Yamamoto K.R., Garabedian M.J. Mitogen-activated and cyclin-dependent protein kinases selectively and differentially modulate transcriptional enhancement by the glucocorticoid receptor // *Mol. Cell. Biol.* — 1997. — V. 17. — P. 947–954.
47. Eickelberg O., Roth M., Lox et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells // *J. Biol. Mol. Chem.* — 1999. — V. 274. — P. 1005–1010.
48. Nelson J.A., Strauss L., Skowronski M. et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339. — P. 141–146.