

С.Н.Авдеев¹, М.М.Илькович², И.В.Лещенко³, А.Ю.Петухова⁴, А.В.Жестков⁵, И.Д.Пелевина⁶, Т.А.Корнилова⁷, Т.В.Рубаник⁸, А.В.Будневский⁹, Е.П.Карпукхина⁹, Е.В.Гер¹⁰, М.Ю.Цапаева¹¹, Л.К.Копейкина¹², Е.П.Кашанская¹³, Е.А.Оськина¹⁴, Н.Ю.Шварева¹⁵, Е.Н.Бачинская¹⁶

Эффективность терапии формотеролом у больных с разными стадиями хронической обструктивной болезни легких

- 1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;
- 2 – НИИ пульмонологии СПбГУ им. акад. И.П.Павлова: 197089, Санкт-Петербург, Рентгена ул., 12;
- 3 – МО "Новая больница": 620109, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Заводская, 29;
- 4 – Поликлиника Центральной городской больницы № 6: 620142, Екатеринбург, ул. Белинского, 130;
- 5 – ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет": 443079, Самара, ул. Гагарина, 18;
- 6 – Поликлиника № 54: 195197, Санкт-Петербург, ул. Васенко, 9;
- 7 – Городская клиническая больница № 5: 656000, Барнаул, Змеиногорский тр-т, 75;
- 8 – Клинико-диагностический центр № 1: 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10;
- 9 – Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10;
- 10 – МУЗ "Городская клиническая больница № 8": 410027, Саратов, ул. Одесская, 46а;
- 11 – МЛПУ "Городская клиническая больница № 10": 603011, Н. Новгород, ул. Чонгарская, 43;
- 12 – Омская областная клиническая больница: 644111, Омск, ул. Березовая, 3;
- 13 – ФГУН "Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий": 620014, Екатеринбург, ул. Московская, 12;
- 14 – Кафедра общей и клинической микробиологии, аллергологии и клинической иммунологии: 443079, Самара, ул. Гагарина, 18;
- 15 – Поликлиника клинико-диагностического центра: 620039, Екатеринбург, Суворовский пер., 5в;
- 16 – "Новартис Фарма АГ": 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2

S.N.Avdeev, M.M.Ilkovich, I.V.Leshchenko, A.Yu.Petukhova, A.V.Zhestkov, I.D.Pelevina, T.A.Kornilova, T.V.Rubanik, A.V.Budnevsky, E.P.Karpukhina, E.V.Ger, M.Yu.Tsapayeva, L.K.Kopeykina, E.P.Kashanskaya, E.A.Oskina, N.Yu.Shvareva, E.N.Bachinskaya

Efficacy of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different stages

Summary

This analysis of efficacy and adherence to treatment with formoterol (Foradil Aerolizer) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of different GOLD stages was based on a large Russian multicenter study. The analysis was focused on patients with COPD stage II. Of 1,603 patients involved, 63.3 % had GOLD stage II, 33.5 % had GOLD stage III, and 3.3 % had GOLD stage IV. In all the subgroups, the treatment with formoterol led to a reliable and clinically significant increase in FEV₁ ($p < 0.001$) (approximately 20 % in GOLD stage II patients). The patients with different COPD stages did not differ in the absolute increase in 6-min distance (74, 76 and 64 m for patients with GOLD stages II, III and IV, respectively). The need in short-acting bronchodilators significantly reduced in all the subgroups by 2.5, 2.4 and 5.9 inhalations per a week, respectively. Exacerbation rate decreased reliably in all the subgroups ($p < 0.001$). The mean growth in the EQ-5D total score was 0.28; 0.39; and 0.52 in patients with GOLD stages II, III and IV, respectively.

Therefore, long-term maintenance therapy with formoterol is effective in patients with different stages of COPD including those with GOLD stage II. These results could be a sufficient rationale to consider formoterol as an initial therapy in patients with moderate COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-term acting β_2 -agonists, formoterol, early stage.

Резюме

На основе крупного российского мультицентрового исследования проведен анализ эффективности и приверженности терапии формотеролом (Форадил Аэролайзер) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с разными стадиями по классификации GOLD, и особое внимание было уделено больным со II стадией ХОБЛ. Из 1 603 больных ХОБЛ, включенных в исследование, 63,3 % – имели II, 33,5 % – III, 3,3 % – IV стадию.

Во всех подгруппах пациентов с ХОБЛ терапия формотеролом привела к достоверному и клинически значимому росту объема форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁ ($p < 0,001$) (у больных со II стадией – около 20 %). По абсолютному среднему приросту дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой больные разных стадий практически не различались (прирост – 74, 76 и 64 м для пациентов со II, III и IV стадий ХОБЛ соответственно). Во всех подгруппах больных ХОБЛ было отмечено статистически значимое снижение частоты использования бронходилататора короткого действия: в среднем на 2,5; 2,4 и 5,9 ингаляций в неделю для больных II, III и IV стадии ХОБЛ соответственно. На фоне терапии формотеролом во всех подгруппах больных ХОБЛ продемонстрировано статистически

значимое снижение всех видов обострений ХОБЛ ($p < 0,001$). Средний прирост суммарного балла по шкале EQ-5D у больных со II, III и IV стадиями ХОБЛ составил 0,28; 0,39 и 0,52 баллов соответственно.

Таким образом, длительная поддерживающая терапия формотеролом эффективна у больных с разными стадиями ХОБЛ, в т. ч. со II стадией ХОБЛ. Полученные данные являются убедительным основанием для стартовой терапии формотеролом больных ХОБЛ среднетяжелого течения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие β_2 -агонисты, формотерол, ранние стадии.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов (главным из которых является курение) [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % – у мужчин, 8,5 % – у женщин) [3]. ХОБЛ является причиной значительной части визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [4].

К лекарственным средствам (ЛС), которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относятся: коротко и длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), комбинированные препараты (иГКС / длительно действующие β_2 -агонисты), антиоксиданты (N-ацетилцистеин) и вакцины [1, 2]. Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают длительно действующие бронходилататоры (формотерол, салметерол и тиотропий) [1].

Формотерол обладает длительным (в течение 12 ч) бронхорасширяющим эффектом, начало действия которого является столь же быстрым, как и у быстродействующих β_2 -агонистов (первые 1–3 мин) [5]. Клинические исследования и многолетний опыт практического использования формотерола продемонстрировали его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность применения у пациентов с ХОБЛ, включая лиц пожилого возраста [6, 7]. Согласно современным международным рекомендациям по лечению ХОБЛ (GOLD), формотерол должен назначаться, начиная со средней стадии тяжести ХОБЛ (II стадия по классификации GOLD) [1, 8].

Однако большинство исследований, посвященных эффективности терапии формотеролом у больных ХОБЛ, включали в себя пациентов с III и IV стадией заболевания (средний объем форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁ – варьировался от 33 до 54 % от должных значений) [6, 7, 9–11]. В настоящее время очень мало известно о терапии ХОБЛ на ранних стадиях заболевания. Новые данные о возможности ранней терапии ХОБЛ стали доступны благодаря анализу крупных исследований TORCH и UPLIFT, каждое из которых включало в себя несколько тысяч больных ХОБЛ, в т. ч. со II стадией по классификации GOLD [12, 13]. Относительно недавно было опубликовано крупное российское многоцентровое

исследование, в котором эффективность терапии формотеролом была изучена у > 1 600 больных ХОБЛ [14].

На основе вышеуказанного исследования [14] был проведен анализ эффективности и приверженности терапии формотеролом (препарат Форадил Аэролайзер "Новартис АГ") у пациентов с ХОБЛ с разными стадиями по классификации GOLD, и особое внимание было уделено больным ХОБЛ со II стадией.

Материалы и методы

Полное описание методологии исследования представлено в предыдущей статье [14].

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось проспективным наблюдательным (*non-interventional*) неконтролируемым многоцентровым постмаркетинговым исследованием и было проведено с привлечением 236 врачей РФ, которые постоянно осуществляли лечение пациентов с ХОБЛ в своей обычной практике (пульмонологи, терапевты). Период наблюдения составлял 6 мес. За время исследования пациенты приходили на визиты к врачу около 3 раз (исходно, через 3 и 6 мес.). Формотерол назначался в соответствии с обычной клинической практикой: доза для регулярной поддерживающей терапии составляла 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в сутки.

Пациенты

Критерии включения

- Пациенты (мужчины и женщины) старше 45 лет, больные ХОБЛ II–IV стадии.
- Курящие или ранее курившие со стажем курения ≥ 10 пачко-лет.
- Пациенты, подписавшие согласие на сбор данных, т. е. выразившие согласие анонимно предоставить свои медицинские данные спонсору исследования.

Критерии исключения

- Больные, у которых на момент включения в исследование отмечалось обострение ХОБЛ.
- Больные, получавшие глюкокортикостероиды (ГКС) для приема внутрь на момент включения или в течение 1 мес. до включения в исследование.
- Применение ингаляционных ГКС (иГКС).
- Пациенты с признаками активной респираторной инфекции на момент включения или в течение 1 мес. до включения в исследование.

- Больные, которые на момент включения в исследование применяли формотерол или салметерол, в т. ч. в составе комбинированных препаратов.
- Повышенная чувствительность к формотеролу или любому компоненту препарата Форадил.
- Бронхиальная астма.
- Потребность в длительной кислородотерапии.
- $Q_{Tc} \geq 0,44$ с.

Эффективность проводимой терапии формотеролом оценивалась на основе изменения показателей функции внешнего дыхания, увеличения переносимости физических нагрузок (тест с 6-ти минутной ходьбой) [15], уменьшения потребности в ингаляциях бронходилататорах короткого действия, снижения частоты обострений. Также оценивались качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, приверженность пациентов проводимому лечению на протяжении 6 мес., субъективная оценка эффективности терапии врачом и пациентом.

Обострения ХОБЛ были проанализированы у всех больных за период в течение 6 мес. до начала исследования и на фоне терапии формотеролом (в ходе исследования). Проведен анализ различных видов обострения ХОБЛ, таких как:

- обострения, потребовавшие госпитализации;
- обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно;
- обострения, во время которых был вызов скорой помощи;
- обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь;
- обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков.

Оценка КЖ, связанного со здоровьем, проводилась по опроснику *EuroQol five-dimension questionnaire* (EQ-5D), состоящего из 5 показателей: "Мобильность", "Уход за собой", "Привычная повседневная активность", "Боль / Дискомфорт" и "Тревога / Депрессия" [16, 17].

Анализ больных ХОБЛ с разными стадиями был основан на классификации GOLD [1]. Классификация по тяжести ХОБЛ состоит из 4 стадий, разделение по которым базируется на степени ограничения воздушного потока (параметры $ОФВ_1$ и его отношение к форсированной жизненной емкости легких — $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). Больные со II стадией имели постбронходилатационный $ОФВ_1$ — 50–80 %; с III стадией — 30–50 %; с IV стадией — < 30 % от должных величин.

Статистический анализ данных

Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова — заключением о наличии / отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от нормального закона. Сравнение распределений количественных показателей в подгруппах пациентов с различной стадией ХОБЛ (3 параллельные группы) — с помощью дисперсионного анализа ANOVA или его непараметри-

ческого аналога — критерия Крускала–Уоллиса. Для последующих *post hoc*-сравнений в случае ANOVA использовались тесты Геймса–Ховелла (*Games–Howell*) или Тьюки (*Tukey*) — в зависимости от результата тестирования однородности дисперсий — для неоднородного и однородного случая соответственно. Модель ANOVA смешанных эффектов для повторных измерений (*The Mixed-effect ANOVA*) применялась для сравнения динамики показателей эффективности по визитам (внутрииндивидуальная вариабельность) в зависимости от стадии ХОБЛ (межиндивидуальная вариабельность).

Статистическая значимость изменений во времени 2 качественных показателей проверялась с помощью критерия Мак-Немара для дихотомических переменных и теста маргинальной гомогенности для качественных показателей с числом градаций > 2. Статистическое сравнение в параллельных группах распределений качественных признаков с числом градаций > 2 проводилось на основе критерия χ^2 .

Вероятность ошибки I рода (2-сторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5 %. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 1 603 пациентов, включенных в исследование, стадии ХОБЛ были оценены у 1 598 пациентов; 1 011 (63,3 %) больных относились ко II стадии, 535 (33,5 %) — к III, 52 (3,3 %) — к IV стадии по классификации GOLD. В табл. 1 представлены демографические показатели пациентов. Во всех подгруппах больных ХОБЛ преобладали лица мужского пола, однако их было достоверно больше среди больных с IV стадией ($p < 0,001$). Пациенты с ХОБЛ также имели достоверные различия по возрасту, длительности заболевания и индексу массы тела: больные со II стадией ХОБЛ были моложе, имели более короткий анамнез заболевания и более сохраннный питательный статус ($p < 0,001$). По статусу курения не было различия среди пациентов с разными стадиями ХОБЛ ($p = 0,84$), однако средний стаж курения был

Таблица 1
Распределения показателя "Стадии ХОБЛ" у включенных в исследование пациентов

	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Число больных, л (%)	1 011 (63,3)	535 (33,5)	52 (3,3)
Мужчины, л (%)	695 (69,2)	446 (83,5)	48 (92,3)
Возраст, лет	57,3 ± 8,9	62,1 ± 8,6	62,8 ± 9,5
Длительность заболевания, лет	5,7 ± 6,0	7,3 ± 6,8	8,6 ± 6,7
Индекс массы тела, кг / м ²	27,0 ± 4,4	26,2 ± 4,2	24,2 ± 3,9
Статус курения:			
никогда не курившие, %	0,2	0,0	0,0
курильщики, %	67,9	67,1	69,2
бросившие курить, %	31,9	32,9	30,8
Стаж курения, пачко-лет	24,7 ± 11,0	32,9 ± 13,3	37,7 ± 12,5

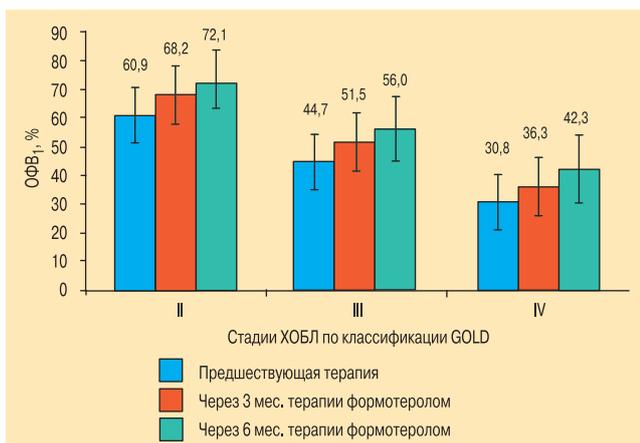


Рис. 1. Динамика средних значений ОФВ₁ через 3 и 6 мес. терапии формотеролом у пациентов с различными стадиями ХОБЛ

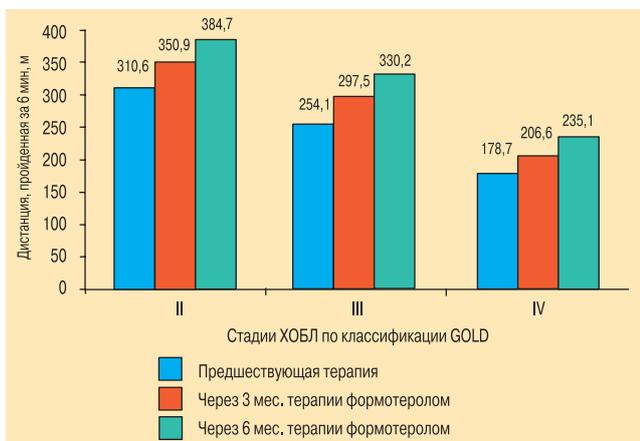


Рис. 2. Динамика средних значений дистанции в 6-МШТ через 3 и 6 мес. терапии формотеролом у пациентов с различными стадиями ХОБЛ

достоверно выше у больных с III и IV стадией ХОБЛ ($p < 0,001$). Также необходимо отметить, что лишь 2,7 % больных до начала исследования использовали бронходилататоры длительного действия.

Показатели спирометрии. Во всех подгруппах пациентов с ХОБЛ в ходе терапии формотеролом был отмечен клинически значимый и статистически достоверный рост средних значений показателя ОФВ₁ ($p < 0,001$). Среди больных со II стадией прирост ОФВ₁ к концу исследования составил около 20 % по сравнению с исходными значениями. Динамика средних значений показателя ОФВ₁ по визитам в сравниваемых подгруппах пациентов показана на рис. 1.

Тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ). Во всех подгруппах больных ХОБЛ наблюдалось статистически значимое улучшение средних значений пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ($p < 0,001$). По абсолютному среднему приросту дистанции в тесте больные с разными стадиями ХОБЛ практически не различались (74, 76 и 64 м для пациентов со II, III, IV стадией ХОБЛ соответственно). Динамика средних значений результатов теста по визитам в сравниваемых подгруппах пациентов показана на рис. 2.

Частота использования ингалятора с короткого действия бронходилататором (КДБД). Во всех подгруппах больных ХОБЛ было отмечено статисти-

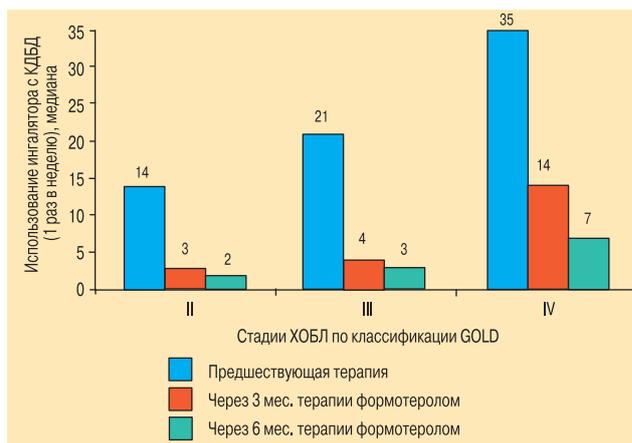


Рис. 3. Динамика медианных значений частоты использования ингалятора с КДБД через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в сравниваемых подгруппах пациентов

чески значимое снижение частоты использования ингалятора с КДБД по сравнению с исходными значениями, а также между 2-м и 3-м визитами ($p < 0,001$). Наблюдалась статистически значимая тенденция к большему снижению частоты использования ингалятора по мере утяжеления ХОБЛ: в среднем, на 2,5; 2,4 и 5,9 ингаляций в неделю у больных со II, III и IV стадией ХОБЛ соответственно (рис. 3). Однако в процентном выражении во всех подгруппах ХОБЛ данный положительный эффект, связанный с терапией формотеролом, был приблизительно одинаковым.

Показатели обострений ХОБЛ. По мере утяжеления ХОБЛ наблюдалась статистически значимая тенденция к росту значений показателей всех видов обострений ХОБЛ (в табл. 2 представлены показатели обострений ХОБЛ за 6 мес., предшествующие исследованию). На фоне терапии формотеролом во всех подгруппах больных ХОБЛ продемонстрировано статистически значимое уменьшение всех видов обострений ХОБЛ ($p < 0,001$), при этом у пациентов с более тяжелыми стадиями ХОБЛ наблюдалось более значимое уменьшение числа обострений (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что у больных со II стадией ХОБЛ отмечено приблизительно такое же снижение таких видов обострений, как амбулатор-

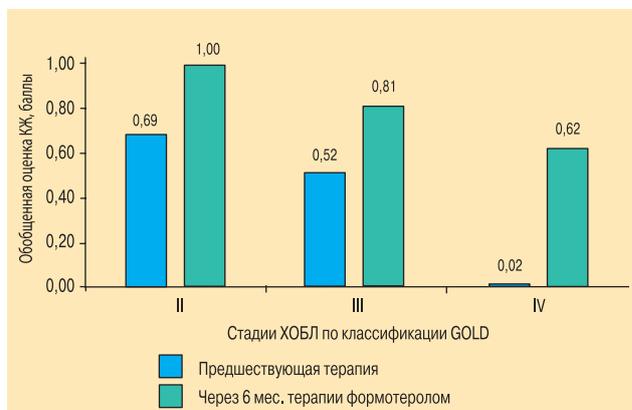


Рис. 4. Медианные значения обобщенных оценок КЖ по опроснику EQ-5D исходно и в конце исследования в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

ные обострения и обострения, требующие назначения антибактериальной терапии, как и у больных с более тяжелыми стадиями ХОБЛ.

Показатели качества жизни по опроснику EQ-5D. По всем параметрам КЖ по опроснику EQ-5D их исходное распределение и распределение в конце исследования в подгруппах статистически значимо различались ($p < 0,001$) (рис. 4). Наблюдалась статистически значимая тенденция к ухудшению показателей КЖ с ростом значения стадии ХОБЛ. На фоне терапии формотеролом средний прирост суммарного балла по шкале EQ-5D у больных II, III и IV стадии ХОБЛ составил 0,28; 0,39 и 0,52 баллов соответственно. Непараметрический тест маргинальной однородности (*Marginal Homogeneity*) продемонстрировал статистическую значимость улучшения всех показателей опросника КЖ EQ-5D во всех подгруппах пациентов ($p < 0,001$).

Мнение пациента и врача об эффективности терапии. Исследование продемонстрировало статистически значимые различия в распределении оценок пациентами эффективности предшествующей терапии по группам с различной стадией ХОБЛ (тенденция – по мере утяжеления ХОБЛ растет доля пациентов, оценивших терапию как неэффективную) ($p < 0,001$). В конце исследования отмечена высокая доля оценок хорошей эффективности и улучшений во всех подгруппах пациентов (рис. 5). Согласно мнению врача, в ходе терапии формотеролом отмечена высокая доля оценок хорошей эффективности и улучшений во всех подгруппах пациентов (рис. 6).

Анализ проведенного исследования [14] показал, что терапия формотеролом в течение 6 мес. привела к значительному улучшению функциональных

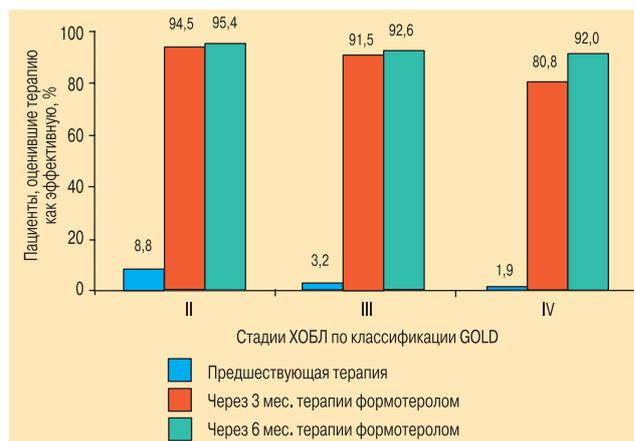


Рис. 5. Мнение пациента об эффективности проводимой терапии исходно и через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

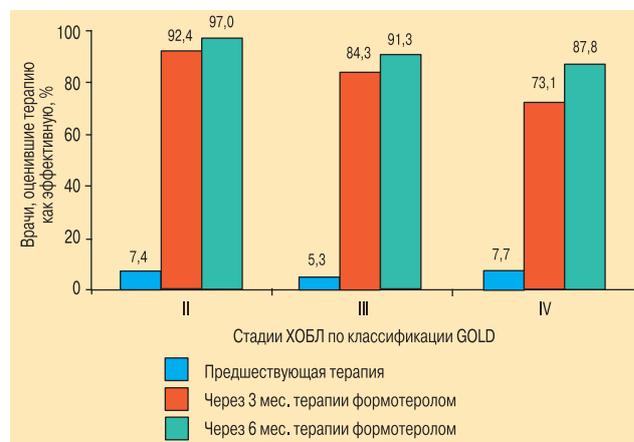


Рис. 6. Мнение врача об эффективности проводимой терапии исходно и через 3 и 6 мес. терапии формотеролом в подгруппах пациентов с различными стадиями ХОБЛ

Таблица 2
Показатели обострений ХОБЛ для пациентов с различными стадиями ХОБЛ за 6 мес., предшествовавших исследованию

Тип обострений	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Обострения, потребовавшие госпитализации больных	0,40 ± 0,73	0,71 ± 0,90	1,13 ± 1,17
Обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно	1,51 ± 1,03	1,80 ± 1,09	1,90 ± 1,11
Обострения, во время которых был вызов скорой помощи	0,28 ± 0,87	0,90 ± 1,58	3,06 ± 4,01
Обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь	0,12 ± 0,41	0,34 ± 0,66	0,53 ± 0,94
Обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков	0,83 ± 0,92	1,07 ± 0,89	1,40 ± 1,02

Примечания: показатели измерялись в единицах – среднее число событий на 1 больного за 6 мес. Данные представлены как *Mean ± SD* (*Mean* – среднее значение, *SD* – стандартное отклонение).

Таблица 3
Изменение показателей обострений ХОБЛ для пациентов с различными стадиями ХОБЛ через 6 мес. терапии формотеролом

Тип обострений	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II	III	IV
Обострения, потребовавшие госпитализации больных	-0,34	-0,57	-0,86
Обострения, по поводу которых пациент лечился амбулаторно	-0,84	-0,74	-1,06
Обострения, во время которых был вызов скорой помощи	-0,20	-0,66	-2,42
Обострения, во время которых потребовался прием коротких курсов ГКС внутрь	-0,09	-0,24	-0,28
Обострения, во время которых потребовался прием антибиотиков	-0,67	-0,77	-0,96

Примечание: показатели измерялись в единицах – среднее число событий на 1 больного за 6 мес. Данные представлены как *Mean* – средние значения.

показателей, повышению физической работоспособности, уменьшению частоты использования ингаляций КДБД, снижению числа обострений заболевания и улучшению КЖ у больных ХОБЛ разных стадий. Проанализировать эффективность формотерола у больных с разными стадиями позволил масштаб проведенного в РФ мультицентрового исследования, которое сегодня является самым крупным из всех исследований, посвященных эффективности формотерола у больных ХОБЛ (> 1 600 больных) [14]. В отличие от других исследований [6, 7], среди пациентов, принявших участие в нашем испытании, большинство имели среднетяжелое течение ХОБЛ (63,3 %). Кроме того, еще одной особенностью больных ХОБЛ, включенных в настоящее исследование, явилось достаточно низкое использование пациентами до исследования длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) – всего 2,7 %.

Бронходилатирующий эффект формотерола у пациентов с ХОБЛ был показан во многих клинических исследованиях: скорость наступления и выраженность его эффекта сравнима с β_2 -агонистами короткого действия, однако по продолжительности действия формотерол значительно их превосходит [18, 19]. В нескольких долгосрочных клинических исследованиях были получены данные, что, в отличие от β_2 -агонистов короткого действия, величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном длительном приеме препарата (отсутствие эффекта тахифилаксии) [20–22]. Интересно отметить, что, по данным 2 крупных проспективных исследований, улучшение показателей ОФВ₁ и клинических симптомов наблюдалось в равной степени у больных ХОБЛ с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией [6, 7].

Наибольший интерес в проведенном нами анализе представляют данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии формотеролом у пациентов с ХОБЛ II стадии. У данных больных прирост ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями к концу исследования составил около 20 %, абсолютный средний прирост дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой – 74 м, а частота использования ингалятора с КДБД сократилась на 2,5 ингаляций в неделю. Показатели КЖ также значительно улучшились у больных со среднетяжелой стадией ХОБЛ – по опроснику EQ-5D отмечен прирост на 0,28 балла. У пациентов со II стадией ХОБЛ отмечено приблизительно то же снижение таких видов обострений, как амбулаторные обострения и обострения, требующие назначения антибактериальной терапии, как у больных с более тяжелыми стадиями ХОБЛ.

В руководстве GOLD приводятся рекомендации о назначении ДДБД пациентам с ХОБЛ, начиная со II стадии [1]. Однако эти рекомендации ранее были основаны на мнении экспертов, а не на строгой научной базе. В результате этого некоторые руководства, например *American College of Physicians*, призывали использовать ДДБД (длительно действующие β -агонисты и тиотропий) только у больных с показа-

телями ОФВ₁ < 60 % и объясняли свое решение тем, что только для более тяжелых пациентов с ХОБЛ получены "доказательства высокого качества" о целесообразности терапии бронходилататорами [23].

Полученные нами данные дают основание полагать, что лечение ДДБА формотеролом имеет существенные преимущества у больных с ХОБЛ II стадии, и являются убедительным обоснованием для начала лечения пациентов именно на этой стадии заболевания.

Данное положение справедливо и для других длительно действующих препаратов [12, 13]. Так, относительно недавно анализ подгрупп исследования UPLIFT показал, что тиотропий у больных с ХОБЛ II стадии уменьшает скорость ежегодного снижения постбронходилататорного ОФВ₁ и риск развития обострений, а также приводит к стойкому улучшению легочной функции и КЖ, связанного со здоровьем [12]. Анализ исследования TORCH продемонстрировал, что терапия комбинированным препаратом салметерол / флутиказон эффективна у больных ХОБЛ разных стадий, но у пациентов со II стадией были отмечены наибольшие положительные эффекты терапии, такие как снижение летальности, уменьшение скорости прогрессирования бронхиальной обструкции, снижение риска обострений и улучшение КЖ, связанного со здоровьем [13].

Недавно проведенные исследования показали, что ежегодное снижение ОФВ₁ более выражено при II стадии ХОБЛ по GOLD, нежели при более поздних стадиях заболевания [24]. Если снижение легочной функции наступает рано, то в этом случае логично предположить, что эффективная терапия ХОБЛ должна быть также инициирована на ранних стадиях заболевания. Другими аргументами в пользу необходимости активной терапии у больных с ранними стадиями ХОБЛ являются снижение физической выносливости [25] и повседневного уровня активности [26], развитие обострений [27] и повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз или диабет [28, 29]. Эти сопутствующие заболевания можно облегчить при помощи более активного лечения ХОБЛ в дополнение к специфическому лечению.

К несомненным достоинствам терапии формотеролом можно также отнести и высокую приверженность пациентов лечению (к концу исследования 93,4 % продолжали терапию), а также высокую оценку эффективности терапии, по мнению большинства больных и их лечащих врачей, принимавших участие в данном исследовании. При этом высокая оценка терапии формотеролом со стороны пациента и со стороны врача была отмечена и у больных ХОБЛ II стадии.

Заключение

Терапия формотеролом (препарат Форадил Аэролайзер) приводит к улучшению функциональных показателей, повышению физической работоспособности, уменьшению частоты дополнительного

использования ингаляций КДБД, снижению числа обострений заболевания и улучшению КЖ у больных с разными стадиями ХОБЛ, в т. ч. со II стадией ХОБЛ. Полученные данные являются убедительным обоснованием для стартовой терапии формотеролом у больных ХОБЛ среднетяжелого течения.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
- Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *Morb. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
- Richter K., Stenglein S., Mucke M. et al. Onset and duration of action of formoterol and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 2006; 73: 414–419.
- 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.
- 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. *Chest* 2002; 121: 1058–1069.
- Steiropoulos P., Tzouveleki A., Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3: 205–215.
- Aalbers R., Ayres J., Backer V. et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3 month trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 936–943.
- Campbell M., Eliraz A., Johansson G. et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99: 1511–1520.
- Wadbo M., Lofdahl C.G., Larsson K. et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1138–1146.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al., for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
- Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M.A. et al. Efficacy of salmeterol / fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59 doi:10.1186/1465-9921-10-59.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Илькович М.М. и др. Открытое наблюдательное исследование эффективности и приверженности терапии препаратом Форадил Аэролайзер у пациентов с ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология* 2010; 1: 25–30.
- Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
- Kind P. The EuroQoL instrument: an index of health-related quality of life. Chapter 22. In: Spilker B. (ed.) *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 1996: 191–201.
- Rutten-van Mülken M.P., Oostenbrink J.B., Tashkin D.P. et al. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest* 2006; 130: 1117–1128.
- Palmquist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2484–2489.
- Benhamou D., Cuvelier A., Muir J.F. 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.
- FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO / OD1 Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–435.
- Cloosterman S.G.M., Bijl-Hofland I.D., van Herwaarden C.L.A. et al. A placebo-controlled clinical trial of regular monotherapy with short-acting and long-acting β_2 -agonists in allergic asthmatic patients. *Chest* 2001; 119: 1306–1315.
- Bensch G., Lapidus R.J., Levine B.E. et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 19–27.
- Qaseem A., Snow V., Shekelle P. et al., for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 633–638.
- Beaucage F., Frémault A., Janssens W. et al. FEV₁ decline in COPD patients according to severity stages. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: A401.
- Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al. Differences in cardiopulmonary exercise test results by American Thoracic Society / European Respiratory Society – Global Initiative for chronic obstructive lung disease stage categories and gender. *Chest* 2007; 132: 1204–1211.
- Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
- O'Reilly J.F., Williams A.E., Holt K., Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15: 346–353.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 711–715.
- Decramer M., Rennard S., Troosters T. et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5: 235–256.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64.; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmdir@spmu.rssi.ru

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф., зав. курсом пульмонологии ФПК и ПП Уральской гос. мед. академии; тел.: (3432) 46-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru, leshchenkoiv@yandex.ru

Петухова Анна Юрьевна – к. м. н., зав. поликлиникой ЦГБ № 6; тел.: (343) 257-26-13; e-mail: anna-petuhova@mail.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, главный аллерголог-иммунолог МЗ СР Самарской обл.; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkov@rambler.ru

Пелевина Ирина Дмитриевна – врач высшей категории, районный пульмонолог, тел.: (812) 225-14-40; e-mail: pelevina@bigmir.net

Корнилова Татьяна Александровна – врач высшей категории; зав. пульмонологическим отделением ГКБ № 5, главный внештатный пульмонолог г. Барнаула; тел.: (3852) 68-50-29; e-mail: takkorn@rambler.ru

Рубаник Тамара Всеволодовна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением КДЦ № 1; тел.: (812) 296-34-07; e-mail: rubanik_tv@mail.ru

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., проф., декан факультета послевузовского профессионального образования, главный внештатный пульмонолог Управления здравоохранения администрации г. Воронежа; тел.: (4732) 59-30-76; e-mail: budnev@list.ru

Карпухина Елена Петровна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко; тел.: (4732) 24-59-59; e-mail: tyan2003@list.ru

Гер Елена Владимировна – зав. пульмонологическим отделением ММУ "Городская клиническая больница № 8"; тел.: (8452) 39-31-80; e-mail: gerelen@yandex.ru

Цапаева Мария Юрьевна – врач высшей категории, зав. пульмонологическим отделением МЛПУ "Городская клиническая больница № 10"; тел.: (831) 245-14-86, e-mail: elena.bachinskaya@novartis.com

Копейкина Лариса Клементьевна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Омской областной клинической больницы; тел.: (3812) 24-42-37; e-mail: limkoplar@mail.ru

Кашанская Елена Петровна – врач-пульмонолог ФГУН ЕМНЦ ПОЗРПП г. Екатеринбурга; тел.: (343) 371-90-84; e-mail: skashansky@yandex.ru

Оськина Елена Александровна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, главный клинический фармаколог МЗ СР Самарской обл.; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: oskina_e@list.ru

Шварева Наталья Юрьевна – врач-пульмонолог поликлиники МУ ЕКДЦ, г. Екатеринбурга; тел.: (343) 380-13-93; e-mail: faradili@mail.ru

Бачинская Елена Николаевна – к. м. н., старший мед. советник "Новартис Фарма"; тел.: 967-12-70, e-mail: elena.bachinskaya@novartis.com

Поступила 20.12.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-036.12-085.23



простая техника ингаляции¹⁻³



физиологичная методика последовательного применения³⁻⁵



индивидуальный подбор дозы компонентов³

НОВАЯ ФОРМУЛА КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСМЫ

ФОРАДИЛ КОМБИ
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма: Аэролайзер (12 мл), Будесонид (200 мг и 400 мг), Капсулы с перламутром для ингаляций-аэроз.

Показания
Бронхит и Бронхоэктазы

и Бронхиальная астма:

- недостаточно контролируемая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и β_2 -агонистами короткого действия в качестве терапии по требованию;
- лечение контролируемой хронической ХОБЛ и β_2 -агонистами длительного действия.

и Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) при доказанной эффективности применения ГКС.

Дозы и способ применения

Предварительная ингаляция бета-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект. Поэтому поддерживающая терапия бронхиальной астмы/ХОБЛ проводится следующим образом:

- 1) сначала осуществляется ингаляция формотерола;
- 2) затем ингаляция будесонида.

Взрослые

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мг (содержимое 1-2 капсулы) 2 раза в сутки. Не превышая максимальной суточной дозы формотерола для взрослых (48 мг), при необходимости дополнительно можно принимать 12-24 мг в сутки, но не чаще 2-х раз в неделю.

2. Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400-800 мг в сутки в 2 приема (по 200-400 мг 2 раза в сутки). При обострении заболевания, во время перехода с перерывных ГКС на ингаляционные или при осложненном течении перерывных ГКС, будесонид можно назначать в дозе 1600 мг/сут в 2-4 приема.

Дети в возрасте от 6 лет

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мг (содержимое одной капсулы) 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 24 мг в сутки.

2. Доза будесонида для регулярной поддерживающей терапии составляет 100-200 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной – 800 мг/сут.

Противопоказания

Повышенную чувствительность к формотеролу или любому другому компоненту препарата. Повышенную чувствительность к будесониду или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет. Кардиопатия, гипертония, туберкулез легких. Пациенты с наследственной intolerантностью галактозе, тяжелой дефицитом лактазы и при нарушении всасывания глюкозы-галактозы.

Меры предосторожности

Пациенты должны всегда иметь в распоряжении ингалятор с 2-хроническим короткого действия для купирования приступов бронхиальной астмы. Препарат содержит ацетат.

Формотерол

Формотерол не следует использовать вместе с другими агонистами β_2 -адренорецепторов продолжительного действия. Избегается также в качестве дополнительной терапии к ингаляционным глюкокортикоидным (в том числе и будесонид). У пациентов с бронхиальной астмой формотерол используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом, дозу препарата следует постепенно снижать. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует изменять дозировку формотерола или изменять дозировку препарата. Формотерол нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при артериальной гипертензии III степени, с легкой декомпенсированной сердечной недостаточностью, хроническим вазодилатированным артериальным гипертоническим обструктивной кардиопатией, перикардиозом, при наличии или подозрении на наличие интервала Q-T, при сахарном диабете. Если риск развития тяжелой гипотонии и/или иных бронхиальной астмой превышает пользу. При возникновении парадоксальной бронхоспазма следует отменить препарат. Избегать применения препарата при беременности. Пациентам, у которых на фоне применения формотерола возникает нарушение со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от управления автомобилем или механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (сальметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой.

Будесонид

Препарат предназначен для регулярного ежедневного профилактического применения дозе при отсутствии симптомов бронхиальной астмы. Не эффективен для купирования острых приступов. Препарат не следует назначать в качестве основной терапии при астматическом статусе или других острых астматических состояниях. Следует соблюдать осторожность при применении будесонида у пациентов с известными субархивными инфекциями, с грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей, а также при бронхиальной гиперчувствительности. Не следует резко прерывать лечение применением будесонида в комбинации с препаратом продолжительного глюкокортикоидными (ГКС) и будесонидом. В первые недели после перехода с перерывных ГКС на будесонид пациентам следует носить с собой предуреднизирующее средство (в которой должно быть указано, что она в стрессовых ситуациях нуждается в дополнительном системном применении ГКС), чтобы избежать развития рикошетных стрессовых ситуаций (например, травмы, хирургическое вмешательство или токсичная инфекция). При развитии парадоксальной бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пере-

смотр врачом базовой терапии. Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Взаимодействия

Формотерол

С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, прокарбонид, окитин, строний, дуретин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, левальфа, диалормид, гоманамид, фенотезин, антихолинергические препараты.

Будесонид

При применении будесонида вместе с препаратами, обладающими коферирующим эффектом СYP3A4, возможно повышение метаболизма будесонида в сочетании его системной концентрации.

Побочные действия

Формотерол

Частые: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Немногие: ангина, тахикард, повышенная возбудимость, бессонница, гипокортеизм, тахикард, бронхоспазм (в том числе парадоксальный), раздражение слизистой оболочки полости рта и гортани, мышечные судороги, миалгия. Очень редко: ринит, повышенная чувствительность (в том числе дерматологическая, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзема), кожные высыпания, судороги, периферический отек, гипонатриемия. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. Вспомогательные вещества формотерола могут вызывать следующие нежелательные явления: гипонатриемия, перикардиоз, интерпренартериальное или интракардиальное увеличение интервала Q-T (QTc). В исключительных случаях при применении формотерола отмечалось небольшое повышение частоты развития тяжелой обструктивной бронхиальной астмы по сравнению с плацебо.

Будесонид

Частые: головная боль (у пациентов с ХОБЛ), недомогание (у пациентов с ХОБЛ), кашель. Редко: подавление функции щитовидной железы, синдром Брунста, гипертонический кризис, задержка роста у детей и подростков, катаракта, глаукома, ринит, гиперчувствительность (сыпь, крапивница, ангионевротический отек, зуд, необычные поведения, включая депрессию (включая у детей), снижение минеральной плотности костной ткани, парадоксальный бронхоспазм, кандидоз слизистой оболочки полости рта и гортани, дисфония, раздражение слизистой оболочки полости рта и гортани.

Форма выпуска. 60 капсул по 12 мг формотерола вместе с 60 капсулами по 200 мг и 400 мг будесонида в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер.

Примечания для врача. Прочтите, чем назначать препарат, пожалуйста, прочтите полную инструкцию по применению.

©Новаartis Фарма Гб, Швейцария, произведено «Новаartis Фарма»-Италия ОК/ПФУ, Великобритания.

«И» права защищены»