

Безопасность длительнодействующих β_2 -агонистов при бронхиальной астме

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 — Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

S.N.Avdeev, L.M.Ogorodova, E.S.Kulikov

Safety of long-acting β_2 -agonists in asthma

Стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) являются самыми эффективными бронхорасширяющими препаратами, известными на сегодняшний день. Данные препараты способны быстро и эффективно уменьшить одышку, связанную с бронхоконстрикцией, и поэтому находят широкое применение при терапии бронхиальной астмы (БА) [1]. Прогресс совершенствования β_2 -агонистов шел по трем основным направлениям: создание селективных препаратов с большим сродством к β_2 -адренорецепторам (β_2 -АР) по отношению к β_1 -адренорецепторам (β_1 -АР), прямая доставка препарата к органу-мишени для снижения активации рецепторов в других тканях и создание препаратов длительного действия [2]. Одним из заметных достижений в области создания β_2 -агонистов явилось внедрение в клиническую практику длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) — сальметерола и формотерола, которые уже показали свою высокую эффективность при БА [3]. В последние годы широко обсуждается связь регулярного приема ингаляционных β_2 -агонистов, в том числе и ДДБА, и риска неблагоприятных исходов при БА [4, 5].

Безопасность применения ингаляционных коротко действующих β_2 -агонистов (КДБА) начала обсуждаться около 50 лет назад с введением в практику ингаляторов, содержащих адреналин. В середине 1960-х гг. (с 1959 г. по 1966 г.) в Великобритании и ряде других европейских стран смертность в возрастной группе от 5 до 34 лет возросла в 3 раза в сравнении с исходным уровнем смертности [6]. Анализ причин повышенной смертности показал ассоциацию эпидемии с использованием высокодозовых препаратов изопротеренола, разрешенных для применения в этих странах [7]. Смертность существенно снизилась после введения новых правил, регламентирующих применение изопротеренола, и предупреждений об опасности его чрезмерного использования. Данная причина смертности подтверждается и тем, что в странах, где применение изопротеренола не было одобрено, существенного увеличения смертности не наблюдалось.

В 70-х гг. резкое увеличение смертности от астмы было зарегистрировано в Новой Зеландии. Прове-

денное исследование "случай—контроль" позволило сделать вывод, что причиной эпидемии было применение ингаляционного β_2 -агониста короткого действия фенотерола. Точно так же, как и при первой эпидемии, публикация исследования, продемонстрировавшего эту взаимосвязь, и новые правила применения фенотерола привели к падению смертности от астмы [8].

Для дальнейшего изучения взаимосвязи применения β_2 -агонистов и смертности от астмы эпидемиологами было проведено исследование с использованием базы данных *Saskatchewan* (Канада). В исследование был включен 12 301 пациент в возрасте от 5 до 54 лет, который получал один или более препаратов для терапии астмы в течение 10 последних лет. В качестве группы контроля были включены 655 человек. За период наблюдения в изучаемой популяции было зафиксировано 44 случая смерти из-за астмы и 85 эпизодов жизнеугрожающих состояний. Анализ "случай—контроль" выявил ассоциацию увеличения риска смерти из-за астмы, развития жизнеугрожающего состояния с регулярным применением ингаляционных β_2 -агонистов [9]. Значительное количество смертельных исходов из-за астмы во время эпидемии в Новой Зеландии наблюдалось прежде всего среди пациентов, имеющих низкий социально-экономический статус. Более того, эпидемия прежде всего коснулась безработных. Таким образом, финансовые барьеры к ресурсам здравоохранения, наряду с широкой доступностью более эффективного ингалятора β_2 -агониста, приводят к отсроченному распознаванию обострения и позднему назначению терапии и, как следствие, увеличению количества смертей и жизнеугрожающих состояний [10].

Данные проспективных клинических исследований ингаляционных ДДБА

Ингаляционные ДДБА — формотерол и сальметерол — характеризуются продолжительностью действия, по меньшей мере, 12 часов [11, 12]. Сравнительная оценка регулярного применения ДДБА продемонстрировала преимущества данной группы препаратов по влиянию на показатели ФВД, умень-

шение количества дневных и ночных симптомов и количества эпизодов применения препаратов скорой помощи перед регулярным применением КДБА и плацебо [13–16]. В то же время анализ регулярного применения КДБА по большинству показателей не выявил преимуществ перед плацебо.

Назначение ингаляционных кортикостероидов (иКС) совместно с ДДБА обеспечивает большую эффективность терапии астмы, чем увеличение дозы иКС в два раза и более [17, 18]. Комбинация сальметерола и флутиказона пропионата (ФП) в одном ингаляторе была более эффективна, чем терапия такой комбинацией в разных ингаляторах. Назначение двух препаратов в виде фиксированных комбинаций сопровождалось достоверно большим увеличением функциональных показателей [19].

Для оценки эффективности использования монотерапии флутиказоном в сравнении с комбинированной терапией сальметеролом и ФП было проведено исследование GOAL [20]. В исследование был включен 3 421 пациент для сравнения возможности достижения контроля астмы при двух режимах фармакотерапии. Доза иКС увеличивалась каждые 3 мес. до момента достижения полного контроля либо до достижения максимальной дозы ФП 500 мкг 2 раза в день. Достоверно большее число пациентов достигли контроля астмы при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. После 12 мес. терапии полного контроля над астмой (т. е. отсутствия любых проявлений заболевания) достигли 28 % пациентов, получающих монотерапию, и 41 % больных, получавших комбинированную терапию. Хорошего контроля заболевания (т. е. контроля над астмой, соответствующего критериям контроля руководства GINA) после 12 мес. терапии достигли 59 % пациентов, получающих монотерапию, и 71 % больных, получающих комбинированную терапию.

Для сравнительной оценки времени достижения контроля астмы при применении комбинированной терапии и монотерапии иКС было проведено многоцентровое, двойное слепое рандомизированное исследование FLOW [21]. Были включены 663 пациента в возрасте старше 12 лет; после 7–14 дней вводного периода пациенты были рандомизированы в 2 группы сравнения: будесонид 400 мкг 2 раза в сутки и формотерол 9 мкг 2 раза в сутки или будесонид 400 мкг 2 раза в сутки и плацебо. Через 4 нед. лечебного периода пациенты, достигшие контроля ($n = 505$), были рерандомизированы в группы сравнения: будесонид 400 мкг 1 раз в сутки и формотерол 9 мкг 2 раза в сут. или будесонид 400 мкг 1 раз в сутки и плацебо. По результатам данного исследования пациенты, получающие комбинированную терапию, достигли контроля над астмой на 10 дней раньше в сравнении с пациентами, получающими монотерапию иКС.

При этом в группе комбинированной терапии регистрировались и более высокие показатели функции внешнего дыхания (ФВД), меньшее количество

симптомов, эпизодов использования препаратов скорой помощи, более высокие показатели качества жизни в сравнении с монотерапией. В течение 6 мес. наблюдения частота среднетяжелых обострений была значительно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию (7,2 vs 10,5; 95 % ДИ 0,49–0,96; $p = 0,03$). Время до первого эпизода ухудшения контроля астмы составило в среднем 97 дней для комбинированной и 42 дня для монотерапии ($p = 0,003$).

Потенциальные проблемы, связанные с применением ДДБА

Снижение бронходилатирующего эффекта. По данным исследования FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*) в течение первых нескольких недель после добавления формотерола к терапии иКС наблюдалось снижение утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) [22]. Однако снижение ПСВ было незначительным, а показатели ФВД были лучше у пациентов, получающих комбинированную терапию, в сравнении с монотерапией иКС в течение последних 12 мес. Таким образом, не было обнаружено доказательств возможного прогрессирования толерантности. В исследовании формотерола было показано, что бронходилатационный эффект снижается при регулярном применении, но при достижении плато дальнейшего снижения не происходит [23]. В другом исследовании кривая показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) за 12-часовой период не изменялась от изначальной после регулярной терапии формотеролом 12 мкг 2 раза в сутки в течение 12 нед., но показатели значительно снижались в группе пациентов, получающих формотерол 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 нед. [16]. Сходные данные по снижению чувствительности к бронходилатирующему эффекту не были показаны для сальметерола [13, 14, 24].

Снижение чувствительности к действию КДБА. Для оценки ответа на ингаляции сальбутамола у пациентов, получающих регулярную терапию сальметеролом, были обследованы пациенты, поступающие в отделение неотложной помощи с диагнозом острой астмы [25]. В данном исследовании 57 пациентов использовали сальметерол и 57 пациентов, не использующих сальметерол, рассматривались как группа контроля. После ингаляции небулизированного сальбутамола средняя ПСВ возросла с 49 %_{долж.} до 62 % в группе контроля. А в группе сальметерола средняя ПСВ увеличилась с 40 %_{долж.} до 60 %. Не были выявлены и достоверные различия между двумя группами по длительности пребывания в отделении, по количеству госпитализированных пациентов, по количеству повторных обращений. Таким образом, данные, полученные в ходе клинических исследований, не выявили снижение ответа на действие КДБА с целью облегчения симптомов у пациентов, регулярно использующих ДДБА.

Снижение показателей ФВД и усиление ответа на вещества, провоцирующие бронхоспазм. Для оценки влияния регулярного применения ДДБА на показатели ФВД проводилось мониторинг функции легких после прекращения приема сальметерола и формотерола [26, 27]. У пациентов, получавших как сальметерол, так и формотерол, показатели ФВД постепенно снижались до нормальных, и не было зарегистрировано падение ниже исходных показателей.

Формотерол и сальметерол обеспечивают бронхопротективный эффект к воздействию метахолина, который снижается при длительном применении. На основании этих данных предполагалось, что после прекращения длительной терапии ДДБА чувствительность к метахолину может увеличиться. Оценка чувствительности к метахолину, которая мониторировалась через 60 ч, 1 и 2 нед. после прекращения терапии сальметеролом, не показала увеличения бронхиальной гиперреактивности (БГР) от исходных показателей [28]. Сходные данные были получены и для формотерола [27].

Потеря бронхопротективных свойств. Регулярное применение ДДБА может приводить к частичной потере бронхопротективных свойств препаратов при провокациях метахолином [27, 29]. При этом степень толерантности к бронхопротективному эффекту в тесте с метахолином прогрессивно увеличивается после 2-й, 3-й и 4-й дозы препарата. Необходимо отметить, что сочетанная терапия ИКС и ДДБА не влияет на скорость развития толерантности [30].

Снижение защитного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой. Регулярное применение формотерола и сальметерола приводит к частичной потере протективного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой [31, 32]. Даже при назначении сальметерола один раз в день в течение месяца и использовании терапии ИКС на регулярной основе наблюдается значительное снижение степени протекции в интервале 1 и 9 ч после физической нагрузки [33]. Исследования у детей, принимающих сальметерол на регулярной основе, продемонстрировали снижение бронхопротективного эффекта против бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, несмотря на применение ИКС [33]. Исследование, проведенное R. Garcia et al. [32], показало, что у больных с астмой физического усилия прием формотерола 2 раза в сутки в течение 4 нед. приводил к достоверному снижению бронхопротективного эффекта препарата. Уменьшение протективного эффекта формотерола было отмечено на 14-й день терапии и оставалось на том же уровне в конце исследования.

Кардиотоксичность. Как и для КДБА, наиболее частыми осложнениями при терапии ДДБА являются сердечно-сосудистые эффекты (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, удлинение интервала QT), гипоксемия и гипокалиемия [4]. У пациентов, получающих формотерол 12 мкг

2 раза в сутки, не были выявлены изменения ЧСС, артериального давления, удлинение интервала QT и снижение уровня калия в плазме. Применение же формотерола в дозе 24 мкг 2 раза в сутки было ассоциировано с достоверно сниженным уровнем калия в плазме [34]. Анализ 17 исследований, включавших 1 443 пациента, получающих терапию сальметеролом 50 мкг дважды в день, не выявил увеличения частоты побочных эффектов в сравнении с плацебо. По данным холтеровского мониторингирования не были отмечены эпизоды желудочковой тахикардии, достоверные изменения частоты сердечных сокращений за 24-часовой период, увеличение числа желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, изменение длительности интервала QT в группе сальметерола в сравнении с плацебо [35]. Сходные данные были получены и у пациентов разных возрастных групп, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Для оценки риска развития сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца при регулярном применении ДДБА в Великобритании было проведено крупное исследование, включавшее более 15 407 больных. Пациенты были разделены на 3 группы сравнения: получающие бамбутерол, недокромил или сальметерол. Данное исследование показало, что прием сальметерола не повышает риск развития сердечной недостаточности (относительный риск 1,10) и риск развития ишемической болезни сердца (относительный риск 1,07) [36].

Генотипы β_2 -АР. Для оценки ассоциации полиморфизма гена β_2 -АР с ответом на терапию сальметеролом было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 157 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы сравнения: сальбутамол 400 мкг 4 раза в день, сальметерол 50 мкг дважды в день и плацебо [37]. После 6-месячного периода лечения 108 пациентам было проведено ретроспективное генотипирование в 16-м кодоне. В изучаемой популяции 16 % пациентов имели генотип Arg / Arg [38]. У пациентов, получающих терапию сальметеролом, с генотипом Arg / Arg16 наблюдались более высокие показатели утренней ПСВ и более низкая частота тяжелых обострений в сравнении с плацебо. Напротив, у пациентов из группы сальбутамола наблюдались более низкие показатели ПСВ и достоверно более высокая частота обострений по сравнению с плацебо [38].

При исследовании влияния полиморфизма β_2 -АР на чувствительность к комбинированной терапии (сальметерол и флутиказона пропионат) в течение 12 нед. не было выявлено достоверных различий между группами по показателям утренней ПСВ, количеству симптомов, частоте эпизодов применения препарата скорой помощи. У пациентов с генотипом Arg / Arg16 не было зарегистрировано достоверного увеличения частоты обострений после 12 нед. комбинированной терапии [39].

Влияние регулярного применения ДДБА на воспаление дыхательных путей

Для оценки влияния ДДБА на воспаление дыхательных путей оценивались три режима фармакотерапии: монотерапия ДДБА, комбинированная терапия с иКС и плацебо. Анализ маркеров воспаления в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и биоптате слизистой бронхов не показал достоверных различий между группами пациентов, получающих терапию сальметеролом или плацебо [40, 41]. После 9 нед. терапии формотеролом 24 мкг 2 раза в сутки в слизистой бронхов отмечалось уменьшение количества эозинофилов и тучных клеток [42]. После 6 нед. терапии сальметеролом в биоптате слизистой бронхов определялось снижение количества нейтрофилов, концентрации миелопероксидазы и растворимого Е-селектина в сыворотке крови [43]. Сравнение противовоспалительного эффекта комбинированной терапии с высокими и низкими дозами иКС показало, что противовоспалительный эффект более выражен при применении низких доз иКС в сочетании с ДДБА [44]. В исследование были включены 56 пациентов с астмой, у которых не удавалось контролировать симптомы на фоне монотерапии иКС. Больные были рандомизированы в группы сравнения: ФП 20 мкг 2 раза в сутки, сальметерол и ФП 200 мкг 2 раза в сутки или ФП 500 мкг 2 раза в сутки. По результатам данного исследования достоверное снижение количества тучных клеток было отмечено через 12 нед. лечения только в бронхобиоптатах у пациентов, получающих комбинированную терапию [45].

Монотерапия ДДБА

Поскольку ДДБА не обладают достаточным противовоспалительным эффектом, назначение данной группы препаратов в качестве монотерапии в целом не рекомендуется [46]. Данные, полученные в исследовании SOCS (*Salmeterol or Corticosteroid*), подтвердили данное положение [47]. В исследование были включены подростки и взрослые с хорошим контролем астмы на фоне терапии иКС. Пациенты были рандомизированы в 3 группы сравнения: получающие терапию иКС, сальметерол или плацебо. Хотя в группе пациентов, получающих сальметерол, функция легких и симптомы продолжали контролироваться, наблюдались признаки усиления воспаления дыхательных путей в виде повышения уровня эозинофилии, увеличения концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе и повышения чувствительности к метахолину. Среди больных, получавших сальметерол, была зарегистрирована большая частота обострений в сравнении с больными, получавшими иКС. Недостаточная эффективность ДДБА в режиме монотерапии была показана еще в 2 однолетних исследованиях у детей, в которых сравнивались монотерапия сальметеролом или беклометазоном. В одном из этих исследований, включавшем 67 де-

тей, у пациентов, получавших беклометазон, показатель ОФВ₁ и порог чувствительности к метахолину были достоверно выше в сравнении с пациентами, получавшими сальметерол. У последних регистрировалось достоверно большее количество обострений (17 vs 2) [48]. В другом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 241 ребенка, были получены сходные данные. Терапия беклометазоном была ассоциирована с лучшим контролем симптомов, высокими показателями ФВД, меньшим количеством эпизодов использования препаратов скорой помощи и более низкой БГР [49].

Маскировка воспаления

В связи с выраженным и продолжительным бронхорасширяющим эффектом ДДБА, регулярное применение данной группы препаратов может привести к недооценке пациентом тяжести приступа, поздней медицинской помощи и, как следствие, более серьезному обострению. Для проверки этого предположения было проведено исследование, в котором пациенты, получающие высокие дозы иКС (≥ 1500 мкг/с по беклометазону), были разделены на 2 группы сравнения: получающие сальметерол и плацебо [50]. По определенной схеме проводилось постепенное снижение дозы иКС на фоне терапии сальметеролом или плацебо. В итоге в группе пациентов, получающих сальметерол, удалось добиться большего снижения дозы иКС до момента развития обострения. За неделю до обострения у пациентов, получающих сальметерол, уровень эозинофилов в мокроте увеличился до 19,9 % в сравнении с 9,3 % в группе плацебо. Эти данные были расценены как доказательства маскировки воспаления дыхательных путей сальметеролом.

Влияние терапии ДДБА на частоту обострений

Во многих исследованиях в качестве показателя неблагоприятного исхода используют количество жизнеугрожающих состояний, так как дыхательная недостаточность, потеря сознания, интубация, госпитализация в палату интенсивной терапии являются событиями, которые могут предшествовать смерти пациента [51]. К счастью, смерти, связанные с астмой, достаточно редки.

Влияние комбинированной терапии на снижение количества обострений было подтверждено и исследованием OPTIMA, в котором добавление формотерола к терапии будесонидом 200 мкг оказалось более эффективным для предотвращения обострений, чем терапия будесонидом 400 мкг [18]. Сходные данные были получены в сравнительном анализе терапии ФП 100 мкг 2 раза в сутки и сальметеролом или ФП 250 мкг 2 раза в сутки [52]. В группе получавших комбинированную терапию снизилась не только частота обострений с 13,8 до 8,8 %, но их длительность с 10,5 до 8,4 дней. Дальнейший анализ обострений показал, что причиной такой разницы в длительности обост-

рений является более раннее улучшение состояния пациентов после назначения преднизолона в группе получавших комбинированную терапию [52].

Значительное преимущество комбинированной терапии перед монотерапией иКС в высоких дозах получило обоснование и в опытах *in vitro*. Так было показано, что комбинация сальметерола и флутиказона способна контролировать активацию периферических Т-клеток лучше, чем флутиказон отдельно [53]. Также известно, что кортикостероиды способны увеличивать экспрессию β_2 -АР [54]. В настоящее время получены данные *in vitro*, что присутствие молекулы ДДБА облегчает активацию глюкокортикоидного рецептора [55].

Ретроспективные исследования безопасности ДДБА

Появление на фармацевтическом рынке первого ДДБА сальметерола сопровождалось несколькими сообщениями о нежелательных явлениях, включающих сообщения о 6 пациентах, испытывающих одышку, эпизоды свистящего дыхания и кашля после приема сальметерола [56]. При обследовании данных больных было зарегистрировано падение ОФВ₁ после ингаляции плацебо, что демонстрирует взаимосвязь данных симптомов не столько с сальметеролом, сколько с форсированным вдохом или другими причинами. Более серьезными были сообщения об остановке дыхания у 5 больных астмой через 1–12 нед. после начала терапии сальметеролом [57, 58].

В свете полученных данных в Великобритании было проведено постмаркетинговое исследование, которое охватило 15 407 пациентов, получающих сальметерол. Период наблюдения составил минимум 12 мес. [59]. За время наблюдения было зафиксировано 73 случая смерти из-за астмы, но только 39 из них наблюдались в группе пациентов, получающих сальметерол в течение последнего месяца жизни. Детальный анализ смертельных исходов выявил только 4 случая, которые имели возможную связь с приемом сальметерола. На основании данных этого исследования был сделан вывод, что преклонный возраст и тяжелое течение заболевания являются факторами повышенного риска смерти, связанной с астмой, в данной популяции.

Исследование "случай—контроль", включавшее 48 пациентов, госпитализированных в палату интенсивной терапии, показало, что относительный риск развития жизнеугрожающего состояния у пациентов с тяжелой астмой, получающих сальметерол, состав-

ляет 1,42 [60]. Авторы пришли к выводу, что использование сальметерола пациентами с тяжелой астмой не ассоциировано с достоверным увеличением риска жизнеугрожающих состояний.

Исследование SNS

Исследование SNS (*Serevent Nationwide Surveillance Study*) проводилось в Великобритании в 1990–1992 гг. Целью исследования была оценка частоты неблагоприятных исходов в популяции 25 180 пациентов [61]. Исследование SNS было рандомизированным, контролируемым, двойным слепым, в котором пациентам случайным образом назначали сальметерол либо салбутамола. Проводилось сравнение 2 режимов терапии: сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки ($n = 16\,787$) и салбутамола 200 мкг 4 раза в сутки ($n = 8\,393$). В изучаемой популяции терапию иКС получали 69 % пациентов в каждой группе [61]. Результаты исследования SNS показали, что терапия сальметеролом по сравнению с терапией салбутамолом реже приводит к выбыванию пациентов по причине ухудшения течения астмы, но сопровождается недостоверным увеличением числа смертельных исходов из-за астмы (табл. 1). В группе, получающей сальметерол, были зарегистрированы 12 случаев смерти из-за астмы, в группе салбутамола — 2 смерти, относительный риск 3,0 ($p = 0,105$). При этом у всех 14 умерших пациентов была диагностирована тяжелая БА. Относительный риск госпитализации по поводу астмы составил 0,95 и выбывания из исследования — 0,77. После получения таких данных FDA рекомендовало компании-производителю провести дополнительные исследования безопасности сальметерола.

Исследование SMART

Для оценки безопасности сальметерола при добавлении к обычной терапии астмы в 1996 г. было начато многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) [62]. Пациентам случайным образом назначали сальметерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 50 мкг 2 раза в сутки или плацебо в таком же режиме в дополнение к терапии, которую пациенты получали до включения в исследование. Основным критерием безопасности была частота неблагоприятного исхода, включавшего смерть от респираторных причин или развитие жизнеугрожающего состояния.

Таблица 1
Основные результаты исследования SNS

Исходы, связанные с астмой	Сальметерол ($n = 16\,787$), $n / \%$	Салбутамола ($n = 8\,393$), $n / \%$	Относительный риск (значение p)
Смертельные исходы	0,07 / 12	0,02 / 2	3,00 (0,105)
Госпитализации	1,15 / 193	1,22 / 102	0,95 (0,651)
Серьезные медицинские события	1,18 / 198	1,19 / 100	0,99 (0,935)

Таблица 2
Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART

Исходы (n)	Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	50	36	1,40 (0,91–2,14)
Смерть от респираторных причин	24	11	2,16 (1,06–4,41)*
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	37	22	1,71 (1,01–2,89)*
Смерть от астмы	13	3	4,37 (1,25–15,34)*

Примечание: * — достоверные различия.

В соответствии с протоколом исследования пациенты посещали исследовательский центр один раз, когда им назначалась терапия на 7 мес. Впоследствии исследователи контактировали с пациентом по телефону каждые 4 нед. В исследование планировалось включить 60 тыс. пациентов.

После включения приблизительно половины пациентов был проведен запланированный промежуточный анализ. По результатам данного анализа ($n = 26\,355$) удалось выявить небольшое, но достоверное увеличение частоты респираторных смертей (24 vs 11), смертей, ассоциированных с астмой (13 vs 3), и жизнеугрожающих состояний (37 vs 22) в группе пациентов, получающих сальметерол, в сравнении с плацебо (табл. 2).

Хотя predetermined критерии прекращения исследования на тот момент не были соблюдены, предварительные данные в популяции афроамериканцев и проблемы с включением пациентов поставили вопрос о приостановке исследования. Основная проблема, связанная с затруднением включения пациентов, состояла в том, что предшествующая терапия ДДБА рассматривалась как критерий исключения.

После получения предварительных данных FDA обязала компании-производители внести информацию-предупреждение на препараты, содержащие сальметерол и комбинацию сальметерола и флутиказона пропионата [63]. Подобное предупреждение коснулось также формотерола и комбинации формотерола с будесонидом.

Как должен врач отреагировать на данную информацию? Во-первых, он должен убедиться, что его пациент принимает ДДБА не в виде монотерапии, а в комбинации с иКС. Во-вторых, врач должен систематически мониторировать состояние пациента для оценки эффективности лечения по достижению контроля над заболеванием (в случае, если контроль не достигнут, следует увеличить объем противовоспалительных средств), а также для анализа безопасности терапии (жалобы, анамнез пациента, изучение сопутствующих заболеваний, исследование ЭКГ, лабораторные тесты). Заключение FDA ни в коем случае не следует расценивать как сигнал к прекращению применения ДДБА. Если терапия обеспечивает полноценный контроль и отсутствуют побочные эффекты терапии, ее следует продолжить. Для эффективного наблюдения за течением заболе-

вания полезно использовать тест контроля над астмой, который, как уже доказано сегодня, является чувствительным и эффективным инструментом повышения качества жизни больных.

Подробности исследования SMART

Дополнительный анализ данных, проведенный после завершения исследования в подгруппах пациентов в зависимости от их этнической принадлежности и сопутствующего применения иКС, позволил сделать следующие важные выводы:

1. Сопутствующее применение иКС может быть связано с меньшей частотой неблагоприятных исходов.
2. Большая частота неблагоприятных исходов может быть связана с принадлежностью к афроамериканской этнической группе.

Важно отметить, что в исследовании SMART большинство пациентов имели плохо контролируемую астму: 61 % пациентов отмечали ночные симптомы не реже 1 раза в неделю, 26 % пациентов нуждались хотя бы в одном обращении за неотложной помощью по поводу астмы за последний год [62]. В соответствии с современными рекомендациями терапия иКС показана всем пациентам начиная с легкой персистирующей астмы. Однако в исследовании SMART иКС получали менее половины пациентов, при этом контроль за выполнением ими врачебных рекомендаций отсутствовал.

В целом на момент включения в исследование только 47 % пациентов применяли иКС, при этом в группе европеоидов таких больных было 49 %, а в афроамериканской группе — 38 %. Терапия иКС сопровождалась снижением риска неблагоприятных исходов по сравнению с общей популяцией включенных больных. Вместе с тем у пациентов, не получавших иКС, терапия сальметеролом отчетливо сопровождалась увеличением риска смерти или развития опасных для жизни состояний, связанных с астмой (табл. 3).

Результаты исследования SMART были получены в этнически неоднородной популяции, включавшей 70,7 % европеоидов, 17,8 % афроамериканцев и 11,5 % представителей других этнических групп. Вероятно, полученные данные не могут быть напрямую экстраполированы на популяции больных астмой из европейских стран (в том числе и России) в

Таблица 3

Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART в зависимости от сопутствующей терапии иКС

Исходы (n)		Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	иКС есть	23	19	1,21 (0,66–2,23)
	иКС нет	27	17	1,60 (0,87–2,93)
Смерть от респираторных причин	иКС есть	10	5	2,01 (0,69–5,86)
	иКС нет	14	6	2,28 (0,88–5,94)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	иКС есть	16	13	1,24 (0,60–2,58)
	иКС нет	21	9	2,39 (1,10–5,22)*
Смерть от астмы	иКС есть	4	3	1,35 (0,30–6,04)
	иКС нет	9	0	–/–

Примечание: * — достоверные различия.

связи с существенно отличающейся этнической структурой. Критерии тяжести течения астмы были непропорциональны между этими этническими группами пациентов. Так, афроамериканцы имели ПСВ на 7,2 % ниже, чем европеоиды. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций за последние 12 мес. составляло 41 и 15 % соответственно для афроамериканцев, в сравнении с 22 и 6 % для европеоидов. Более того, только 38 % афроамериканцев использовали иКС в сравнении с 49 % у европеоидов. Смертельные эпизоды наблюдались преимущественно в афроамериканской популяции: респираторная смерть или жизнеугрожающие состояния (20 vs 5), смерти связанные с астмой (19 vs 4) в группе сальметерола в сравнении с плацебо (табл. 4).

Если пациенты-афроамериканцы использовали иКС, терапия сальметеролом так же, как у европеоидов, не увеличивала риск неблагоприятных исходов по сравнению с приемом плацебо. Напротив, у афроамериканцев, не получавших иКС, терапия сальметеролом значительно увеличивала риск смерти или развития опасного для жизни состояния, связанных с респираторными причинами (относительный риск 5,61; 95 % ДИ 1,25–25,26), а также риск смерти или развития опасного для жизни состояния, связанных с астмой (относительный риск 10,46; 95 % ДИ 1,34–81,58) [62].

Какие выводы можно сделать по результатам исследования SMART?

Во-первых, астма до сих пор остается плохо контролируемым заболеванием. Более 60 % пациентов, включенных в исследование, имели ночные симптомы, более 25 % прибегали к неотложной помощи в течение последнего месяца. Только 47 % пациентов получали контролируемую терапию иКС [64].

Во-вторых, не представляется возможным достоверно определить количество пациентов, получающих терапию иКС в предписанных врачом дозах.

В-третьих, невозможно установить, действительно ли для комбинации иКС и ДДБА характерны такие же риски, как и для монотерапии ДДБА. Исследование SMART не было спланировано для проверки гипотезы о безопасности применения сальметерола в комбинации с иКС в сравнении с монотерапией сальметеролом. Пациенты рандомизировались без рассмотрения их текущей терапии иКС. И никаких документированных записей относительно этого положения во время исследования не велось, хотя во всех крупных исследованиях, в которых оценивалась эффективность комбинированной терапии, было показано снижение количества тяжелых обострений и смертей из-за астмы по меньшей мере на 50 % [18, 20, 22].

В-четвертых, изначально афроамериканская популяция характеризовалась более тяжелым течением

Таблица 4

Частота неблагоприятных исходов в исследовании SMART в зависимости от этнической принадлежности пациентов

Исходы (n)		Сальметерол (n = 13 176)	Плацебо (n = 13 179)	Относительный риск (95 % ДИ)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с респираторными причинами	Европеоиды	29	28	1,05 (0,62–1,76)
	АА	20	5	4,10 (1,54–10,90)*
Смерть от респираторных причин	Европеоиды	16	7	2,29 (0,94–5,56)
	АА	8	2	3,88 (0,83–18,26)
Смерть или опасное для жизни состояние, связанные с астмой	Европеоиды	17	16	1,08 (0,55–2,14)
	АА	19	4	4,92 (1,68–14,45)*
Смерть от астмы	Европеоиды	6	1	5,82 (0,70–48,37)
	АА	7	1	7,26 (0,89–58,94)

Примечание: * — достоверные различия; АА — афроамериканцы.

астмы с более низкими показателями ФВД. 67 % пациентов в данной когорте испытывали ночные симптомы, 41 % пациентов прибегал к вызову бригады неотложной помощи в течение последнего месяца. Подавляющее большинство пациентов данной группы не получало терапию ИКС. Учитывая такую клиническую характеристику пациентов, не совсем понятно, связаны ли высокие риски жизнеугрожающих состояний, зафиксированные в данной популяции, с утяжелением течения астмы, либо это связано с другими факторами, возможно генетическими, такими как большая распространенность носителей генотипа Arg / Arg16 гена β_2 -адренорецептора. Влияние этих факторов требует уточнения. Нельзя не принимать во внимание и наличие определенных поведенческих факторов, характерных для афроамериканцев (низкая комплаентность пациентов).

Метаанализ

Данный метаанализ был основан на 19 рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 33 826 больных с астмой [65]. Задачей анализа явилось изучение влияния терапии ДДБА на риск развития таких событий, как: 1) тяжелые обострения астмы, потребовавшие госпитализации больных в стационар; 2) жизнеугрожающие обострения астмы (т. е. потребовавшие проведения интубации трахеи и ИВЛ); 3) смерть от астмы. В анализ были включены исследования, сравнивавшие эффективность ДДБА и плацебо у больных астмой, длительностью не менее 3 мес. Средняя длительность приема ДДБА в данных исследованиях составила 6,0 мес. Средний возраст больных, принимавших ДДБА, составил 37,2 года, принимавших плацебо — 37,7 года. По сравнению с плацебо терапия ДДБА увеличивала число тяжелых обострений астмы, требовавших госпитализации больных (отношение шансов 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,34; различие риска 0,7 %), жизнеугрожающих обострений (отношение шансов 1,8; 95 % ДИ 1,1–2,9; различие риска 0,12 %), число смертей от астмы (отношение шансов 3,5; 95 % ДИ 1,3–9,3; различие риска 0,07 %). Риск неблагоприятных эффектов терапии был сходным для сальметерола и формотерола у взрослых и у детей.

Данный анализ не учитывал роль других важных факторов в развитии серьезных неблагоприятных последствий, таких как тяжесть астмы, сопутствующая терапия и комплаенс больных к проводимой терапии. Кроме того, значение полученных величин отношения шансов и различий риска довольно спорно в свете довольно малого числа событий (смертей) в данном анализе. Отношения шансов обострений астмы, требовавших госпитализации, и жизнеугрожающих обострений довольно сильно варьировали в анализируемых исследованиях. Очень важно отметить, что отношение шансов смертей от астмы было основано исключительно на данных одного исследования (SMART). Кроме того, существ-

ственным недостатком данного метаанализа является тот факт, что 79 % всех больных, включенных в анализ (26 355 из 33 826 больных!), были взяты из исследования SMART. То есть по своей сути метаанализ *S.R.Salpeter et al.* [65] лишь повторил данные исследования SMART.

Также необходимо обратить внимание и на другие недостатки метаанализа. Большинство больных (53–54 %), включенных в данный метаанализ, использовали ДДБА в виде монотерапии. Маловероятно, что комбинированная терапия ИКС и ДДБА ассоциирована с таким же риском развития неблагоприятных событий, как монотерапия ДДБА. На сегодня известны данные многих крупных проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, показавших, что комбинированная терапия сальметеролом / флутиказоном или формотеролом / будесонидом приводит к снижению риска тяжелых обострений астмы и других неблагоприятных событий как минимум на 50 % [18, 20, 22].

В данном метаанализе не была представлена этническая структура больных, принимавших участие в исследованиях. В то же время известно, например, что афроамериканцы являются наиболее уязвимой популяцией для развития неблагоприятных эффектов, связанных с приемом ДДБА. Однако пока так и неясно, связано ли это с большей тяжестью астмы в данной популяции или с генетическими факторами.

Проспективные исследования безопасности формотерола

Формотерол имеет несколько отличный фармакологический профиль в сравнении с сальметеролом [66]. Для того чтобы оценить безопасность применения формотерола в высокой дозе 24 мкг 2 раза в сутки, были проанализированы данные трех проспективных рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований [67]. Проводилось сравнение двух фармакотерапевтических режимов: формотерол 12 мкг 2 раза в сут. и формотерол 24 мкг 2 раза в сутки. Пациенты, получающие формотерол в высокой дозе, чаще переносили тяжелые обострения астмы в сравнении с группой плацебо (3; 3,7; 6,4 % vs 0; 1,4; 0 % соответственно в 3 исследованиях).

В 12-недельном исследовании у взрослых и подростков, получающих формотерол 24 мкг 2 раза в сутки, у 9 пациентов из 271 (3,3 %) развилось тяжелое обострение, повлекшее 2 интубации трахеи и 1 смертельный исход [68]. В группе, получающей плацебо, было зарегистрировано 2 тяжелых обострения, в группе, получающей сальбутамол, — 2, и в группе, получающей формотерол 12 мкг, — 1 случай. Сходные данные были получены и в детской популяции (табл. 5).

Наличие таких данных указывало на необходимость проведения IV фазы исследования формотерола. В рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование длительностью 16 нед. были включены 2 085 пациентов в возрасте

Таблица 5

Тяжелые обострения астмы на фоне терапии формотеролом

	Формотерол 12 мкг дважды в день	Формотерол 200 мкг 4 раза в день	Сальбутамол 200 мкг 4 раза в день	Плацебо
Исследование 1, возраст ≥ 12 лет, продолжительность 12 нед.	$n = 136$ (%)	$n = 135$ (%)	$n = 134$ (%)	$n = 136$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	0 (0)	4 (3)	2 (1,5)	0 (0)
Исследование 2, возраст ≥ 12 лет, продолжительность 12 нед.	$n = 139$ (%)	$n = 136$ (%)	$n = 138$ (%)	$n = 141$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	1 (0,7)	5 (3,7)	0 (0)	2 (1,4)
Исследование 3, возраст 5–12 лет, продолжительность 1 год	$n = 171$ (%)	$n = 171$ (%)	–/–	$n = 176$ (%)
Тяжелые обострения астмы, количество	8 (4,7)	11 (6,4)	–/–	0 (0)

старше 12 лет, имевших ОФВ₁ 69 %_{дож.} [68]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы сравнения: формотерол 12 мкг 2 раза в сутки, формотерол 24 мкг 2 раза в сутки или формотерол 12 мкг 2 раза в сутки плюс 2 дополнительные дозы сальбутамола либо плацебо. На основании данных, полученных в ходе исследования, было показано, что частота серьезных нежелательных явлений была низкой, и достоверных различий между группами выявлено не было.

Безусловно, упомянутые выше исследования формотерола и сальметерола имеют большие различия, которые необходимо принять во внимание, прежде чем сделать вывод о безопасности применения ДДБА. В исследовании *J. Wolfe et al.* [68] была меньше выборка, короче период лечения, хотя запланированная мощность исследования была достаточной для выявления достоверных различий между группами по основному показателю безопасности. В целом популяция исследования имела менее тяжелое течение астмы и большую долю пациентов, получающих терапию иКС, чем в исследовании SMART.

Заключение: влияние ДДБА на контроль астмы и смертность

Крупные ретроспективные исследования "случай-контроль" не установили достоверную ассоциацию между регулярным применением ДДБА и повышенным риском госпитализаций и случаев смерти из-за астмы.

Проспективные исследования сальметерола и формотерола установили ассоциацию регулярной монотерапии данными препаратами с увеличением риска смерти из-за астмы и жизнеугрожающих состояний, но не показали ухудшение контроля заболевания в целом.

Исследования не выявили увеличение риска смерти из-за астмы и жизнеугрожающих состояний у пациентов, получающих комбинированную терапию.

Повторный анализ структуры смертности при эпидемии в Новой Зеландии, связь уровня смертности с социально-экономическим статусом пациентов, зависимость смертности от метода набора пациентов в исследовании SMART — все это,

позволяет говорить о том, что изолированные случаи смертельных исходов не вызваны прямым токсическим эффектом β_2 -агонистов. Скорее, эти данные подтверждают гипотезу о том, что у пациентов, не имеющих доступа к квалифицированной медицинской помощи, регулярное применение ДДБА, в отсутствие адекватной противовоспалительной терапии, может приводить к отсроченному распознаванию начала обострения и тем самым — к позднему назначению адекватной терапии.

В заключение, терапия ДДБА должна назначаться только в сочетании с иКС. ДДБА следует назначать только тем пациентам, у которых астма адекватно не контролируется на фоне другой поддерживающей терапии, например низкими или средними дозами иКС, а также пациентам, у которых тяжесть астмы, без сомнения, требует применения в качестве терапии первой линии комбинации иКС и ДДБА. ДДБА не показаны пациентам, у которых астма хорошо контролируется ингаляциями КДБА по требованию, или монотерапией иКС, или другими препаратами для поддерживающей терапии в сочетании с КДБА по требованию. Комбинированная терапия иКС и ДДБА ассоциирована с лучшим контролем заболевания, снижением частоты обострений, чем повышенные дозы иКС в 2 раза и более.

Литература

1. Nelson H. Beta adrenergic bronchodilators. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 499–506.
2. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. Chest 1998; 113: 1095–1108.
3. Kips J.C., Pauwels R.A. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 923–932.
4. Sears M.R. Adverse effects of β -agonists. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110 (6, suppl.): S322–328.
5. Hasford J., Virchow J.C. Excess mortality in patients with asthma on long-acting β_2 -agonists. Eur. Respir. J. 2006; 28: 900–902.
6. Sears M.R., Taylor D.R. The β_2 -agonist controversy: observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug. Safety 1994; 11: 259–283.
7. Stolley P.D., Schinnar R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. Prev. Med. 1978; 7: 519–538.

освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П №011630/01 10.03.2004 (Мультидиск)

П №015937/01-2000 26.10.2004 (ДАИ)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошковый аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (порошковый аэрозоль для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 40 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: сальметерол хефторат, флутиказон пролонг. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонг усиливает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Временная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адринергических длительного действия и ИКС; пациентам, у которых сохраняется симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИКС. Поддерживающие терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Меньше дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует использовать только ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонга, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к усилению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Длительный аэрозольный ингалятор.** Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. **Мультидиск:** Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. **Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ):** максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Длительное применение Серетид Мультидиск у детей младше 4-х лет неоправдано. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболеваний, а не для купирования приступов. Пациенты должны быть предупреждены о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом; дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тахикардией, аритмией и известными тахикардиями. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентам, переключенным с пероральных кортикостероидов на ингаляционную терапию Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за линейным ростом детей, получающих ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любым пациентам, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "Тамиско-СинтКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы

gsk GlaxoSmithKline

8. Pearce N.E., Grainger J., Atkinson M. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977–1981. *Thorax* 1990; 45: 170–175.
9. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 501–506.
10. Garrett J., Kolbe J., Richards G. et al. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand; what lessons have been learned? *Thorax* 1995; 50: 303–311.
11. Johnson M., Butchers Pr., Colman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.* 1993; 52: 2131–2143.
12. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145–2160.
13. Pearlman D., 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; 327: 1420–1425.
14. D'Alonzo G.E., Nathan R.A., Henochoicz S. et al. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *J.A.M.A.* 1994; 271: 1412–1416.
15. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–434.
16. 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.
17. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
18. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Rotsin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1192–1197.
19. Nelson H.S., Chapman K.R., Pyke S.D. et al. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 29–36.
20. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-define asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
21. Price D., Dutchman D., Mawson A. et al. Early asthma control and maintenance with eformoterol following reduction of inhaled corticosteroid dose. *Thorax* 2002; 57: 791–798.
22. Pauwels R., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET). *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1405–1411.
23. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G.B. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–435.
24. Britton M.G., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1062–1067.
25. Korosec M., Novak R.D., Myers E. et al. Salmeterol does not compromise the bronchodilator response to albuterol during acute episodes of asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 209–213.
26. Ullman A., Hedner J., Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 571–575.
27. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M.J. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1170–1174.
28. Booth H., Fishwick K., Harkawat R., et al. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting β_2 -agonist salmeterol in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 1121–1124.
29. Cheung D., Timmers M.C., Zwiderman A.H. et al. Long-term effects of a long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1196–1203.
30. Kalra S., Swystun V.A., Bhagat R., Cockcroft D.W. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953–956.
31. Ramage L., Lipworth B.J., Ingram C.G. et al. Reduce protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir. Med.* 1994; 88: 363–366.
32. Garcia R., Guera P., Feo F. et al. Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2001; 11: 176–182.
33. Simons F.E., Gerstner T.V., Cheung M.S. Tolerance to the bronchoprotective effects of salmeterol in adolescent with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655–659.
34. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 141–147.
35. Ferguson G.T., Funck-Brentano C., Fischer T. et al. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003; 123: 1817–1824.
36. Martin R.M., Dunn N.R., Freemantle S.N., Mann R.D. Risk of non-fatal cardiac failure and ischemic heart disease with long-acting β_2 -agonists. *Thorax* 1998; 53: 558–572.
37. Taylor D.R., Town G.I., Herbison G.P. et al. Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998; 53: 744–752.
38. Taylor D.R., Drazen J.M., Herbison G.P. et al. Asthma exacerbations during long term β_2 agonist use: influence of β_2 -adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55: 762–767.
39. Dorinsky P., Yancey S., Edwards L. et al. Rates of asthma exacerbations are not effected by β_2 -adrenergic receptor genotype in patients with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (suppl. 1): S6.
40. Kraft M., Wenzel S.E., Betting C.M., Martin R.J. The effect of salmeterol on nocturnal symptoms, airway function and inflammation in asthma. *Chest* 1997; 111: 1249–1254.
41. Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M. et al. The long-acting β_2 -agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 275–282.
42. Wallin A., Sandstrom T., Soderberg M. et al. The effect of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 79–86.

43. Jeffery P.K., Venge P., Gzycki M.J. *et al.* Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1378–1385.
44. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. *et al.* A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
45. Wallin Am Sue-Chu M., Bjerner I., Ward J. *et al.* Effect of inhaled fluticasone with and without salmeterol on airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 72–78.
46. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (suppl.): S141–S219.
47. Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. *et al.* Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2001; 285: 2583–2593.
48. Simons F.E. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1659–1665.
49. Verberne A.A., Frost C., Roorda R.J. *et al.* One year treatment with salmeterol. Compared with beclomethasone in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 688–695.
50. McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O. *et al.* Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 924–930.
51. Campbell D.A., McLennan G., Coates J.R. *et al.* A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attack in South Australia. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 490–497.
52. Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 783–789.
53. Pace E., Gagliardo R., Melis M. *et al.* Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1216–1223.
54. Baraniuk J., Ali M., Brody D. *et al.* Glucocorticoids induce β_2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704–710.
55. Eickelberg O., Roth M., Lox R. *et al.* Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 1005–1010.
56. Wilkinson J.R.W., Roberts J.A., Bradding P. *et al.* Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaled. *B. J. M.* 1992; 305: 931–932.
57. Clark C.E., Ferguson A.D., Siddorn J.A. Respiratory arrests in young asthmatics on salmeterol. *Respir. Med.* 1993; 87: 227–228.
58. Finkelstein F.N. Risks of salmeterol. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1314.
59. Mann R.D., Kubota K., Pearce G., Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 247–250.
60. Williams C., Crossland L., Finnerty J. *et al.* Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax* 1998; 53: 7–13.
61. Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *B. M. J.* 1993; 306: 1034–1037.
62. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. *et al.* The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
63. FDA Public Health Advisory: Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>.
64. O'Byrne P., Adelroth E. β_2 Deja Vu. *Chest* 2006; 129: 3–5.
65. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Meta-Analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 904–912.
66. Naline E., Zhang Y., Qian Y. *et al.* Relaxant effects and duration of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914–920.
67. Mann M., Chowdhury B., Sullivan E. *et al.* Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003; 124: 70–74.
68. Wolfe J., LaForce C., Sokol W. *et al.* Formoterol 24 μ g bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 μ g bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 2006; 129: 27–38.

Поступила 16.01.07
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.248-085.217