

12. Bousquet J., Duchateau J., Pignat J.C. et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 309–316.
13. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev K. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Pocket guide. Geneva: WHO; 2001. 23.
14. Casale T.B., Andrade C., Qu R. Safety and effectiveness of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20: 193–198.
15. van Cauwenberge P., Juniper E.F. Comparison of efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 891–899.
16. Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 611–618.
17. Graft D.F., Bernsein D.I., Goldsobel A. et al. Safety of fexofenadine in children treated for seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2001; 87: 22–26.
18. Hide D.W., Matthews S., Tariq S. et al. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1999; 52: 89–93.
19. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 g once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 927–933.
20. Hurst D.S., Venge P. The presence of eosinophil cationic protein in middle ear effusion. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 108: 711–722.
21. Hutton N., Wilson M.N., Mellitis E.D. et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized controlled clinical trial. *J. Pediatr.* 1991; 118: 125–130.
22. Kaiser H., Capano D., Harris A. et al. The Claritin Study Group. A double-blind, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of loratadine (Claritin), fexofenadine HCL (Allegra), and placebo in the treatment of subject with seasonal allergic rhinitis (SAR). *Allergy* 1999; 52: 322.
23. Lippert C., Ling J., Brown A.M. et al. Mass balance and pharmacokinetics of fexofenadine HCL in healthy, male volunteers. *Pharmacol. Res.* 1995; 12: 390.
24. Lutsky B.N., Klose P., Melon J. et al. A comparative study of the efficacy and safety of loratadine syrup and terfenadine suspension in the treatment of 3- to 5- years-old children with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 1993; 15: 855–865.
25. McConnochie K.M., Roghmann K.J. Bronchiolitis a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1–10.
26. Meltzer E.O. Performance effects of antihistamines. *J. Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 613–619.
27. Newacheck P.W., Stoddard J.J. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *J. Pediatr.* 1994; 124: 40–48.
28. Nightingale C.H. Treating allergic rhinitis with second-generation antihistamines *Pharmacotherapy* 1996; 64: 905–914.
29. Porro E., Calamita P., Rana I. et al. Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 1992; 24: 111–120.
30. Pratt C.M., Mason J., Russell T. et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCL. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1451–1454.
31. Russell T., Stoltz M., Weir S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 612–621.
32. Saarinen U.M., Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years. *Lancet* 1995; 346: 1065–1069.
33. Settignano R., Hagy G.W., Settignano G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21–25.
34. Sheldon L. Spector overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 773–780.
35. Simons F.E., Reggin J.D., Roberts J.R. et al. Benefit risk ratio of antihistamines (H₁-receptor antagonists) terfenadine and chlorfeniramine in children. *J. Pediatr.* 1994; 124: 979–983.
36. Simons F.E., Bergman J.N., Watson W.T., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 1062–1064.
37. Spector S.L., Nicodemus C., Corren J. et al. Comparison of the bronchodilatory effects on etirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *Ibid.* 1995; 96:174–181
38. Watson W.T.A., Becker A.B., Simons P.E.R. Treatment of allergic effect on lower airway responsiveness. *Ibid.* 1993; 91: 97–101.

Поступила 14.06. 02

© АВДЕЕВ С.Н., 2002

УДК [616.248+616.24–036.12]–085.217.24

С.Н.Авдеев

ФОРАДИЛ (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ): ЗНАЧЕНИЕ И МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) занимают центральное место в терапии обструктивных болезней легких — бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Одним из путей совершенствования β_2 -агонистов явилось создание пролонгированных препаратов, способных обеспечить бронходилатационный и

бронхопротективный эффект в течение длительного времени (более 12 ч). На сегодня известно лишь два ингаляционных β_2 -агониста длительного действия — сальметерол и формотерол, которые уже показали свою высокую эффективность при БА и ХОБЛ [1]. Формотерол выпускается в виде 2 препаратов — Оксис® Турбухалер® ("AstraZeneca", Великобритания)

и Форадил® Аэролайзер® ("Novartis", Швейцария). Эффективность ингаляционных препаратов зависит не только от их химической структуры, но и от вида и устройства доставки аэрозоля в дыхательные пути, поэтому теоретически возможны некоторые отличия между двумя препаратами формотерола, особенно касающиеся эквивалентности доз. В настоящей работе рассмотрены свойства, клиническая эффективность и безопасность препарата Форадил® Аэролайзер® (форадил) при БА и ХОБЛ.

Механизм действия и фармакологические свойства формотерола

Формотерол был синтезирован на основе фенилэтанолamina и изначально использовался как препарат для назначения *per os*, затем случайно была обнаружена его уникальная особенность — длительное время действия при ингаляционном пути введения [45]. Механизм действия пролонгированных β_2 -агонистов на уровне рецепторов отличен от действия β_2 -агонистов короткого действия [3]. Согласно микрокинетической диффузионной гипотезе *Anderson*, липофильность является наиболее важным фактором, объясняющим отличия пролонгированных β_2 -агонистов от препаратов короткого действия [4]. Вследствие своей относительно высокой липофильности формотерол очень быстро проникает в бислой клеточных мембран клеток, которые выполняют функцию "депо" для препарата [4]. В то же время липофильность формотерола более низкая по сравнению с другим представителем класса пролонгированных β_2 -агонистов сальметеролом, поэтому значительная доля молекул формотерола остается также и в водной фазе и быстро проходит через стенку дыхательных путей к β_2 -рецепторам гладких мышц [5], что объясняет быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта препарата.

Несмотря на сходный фармакологический профиль формотерола и сальметерола, данные препараты имеют и определенные различия (табл.1) [44]. Основным отличием препаратов является скорость развития терапевтического эффекта: начало действия формотерола такое же быстрое, как у салбутамола, — через 3 мин после ингаляции, в то время как эффект сальметерола появляется через 15–30 мин [52]. Продолжительность бронхорасширяющего эффекта двух препаратов у больных БА примерно одинаковая — более 12 ч [52]. В рандомизированном перекрестном исследовании *Wallin u соавт.* определили, что формотерол в дозах 6, 12 и 24 мкг приводил к повышению показателя удельной проводимости дыхательных путей (*sGaw*) через 3 мин после ингаляции на 18, 48 и 49% соответственно, достоверный бронхолитический эффект сохранялся около 10 ч при использовании дозы формотерола 6 мкг и более 12 ч при использовании доз 12 и 24 мкг [68]. Недавно в нескольких долгосрочных клинических исследованиях были получены данные, что в отли-

Таблица 1

Фармакологические и клинические свойства салбутамола, формотерола и сальметерола

Свойства	Салбутамоп	Формотерол	Сальметерол
Селективность к β_2 -адренорецепторам	Относительно высокая	Высокая	Очень высокая
Аффинность к рецепторам	Высокая	Высокая	Высокая
Начало действия	Быстрое	Быстрое	Медленное
Продолжительность действия	Короткая	Длительная	Длительная
Агонистическая активность	Неполный агонист	Полный агонист	Неполный агонист
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная	Высокая

чие от β_2 -агонистов короткого действия величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном приеме препарата [13,22,29].

Такие уникальные свойства формотерола, как быстрая наступления эффекта и продолжительность действия, позволяют классифицировать данный препарат как быстродействующий β_2 -агонист длительного действия (*fast long-acting or rapid long-acting*) (табл.2) [32,55].

Формотерол относится к высокоселективным агонистам β_2 -адренергических рецепторов — активность формотерола по отношению к β_2 -адренорецепторам более чем в 200 раз превышает их активность по отношению к β_1 -рецепторам [11]. В исследованиях *in vitro* на изолированных препаратах гладких мышц человека было показано, что бронходилатирующая активность формотерола превышает активность салбутамола в 107 раз, а активность сальметерола в 325 раз (отношение препаратов 1 мкг к 1 мкг) [49]. Сальметерол и формотерол различаются по своему максимальному эффекту расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей. Формоте-

Таблица 2

Быстрота наступления эффекта и продолжительность действия ингаляционных β_2 -агонистов (*GINA*, 2002 г.)

Начало действия	Продолжительность действия	
	короткая	длительная
Быстрое	Фенотерол Салбутамоп Тербуталин	Формотерол
Медленное		Сальметерол

рол является полным агонистом β_2 -рецепторов, т.е. способен вызывать полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (>80%) по сравнению с парциальным (частичным) агонистом β_2 -агонистом сальметеролом (релаксация около 65%) [35]. Кроме того, полный агонист формотерол обладает большим бронхопротективным действием против "прямых" и "непрямых" бронхоконстрикторных стимулов [53]. Клиническое значение данных различий сальметерола и формотерола пока неясно, хотя теоретически возможно, что полный агонист формотерол может оказаться более эффективным бронхорасширяющим препаратом у больных с тяжелыми формами БА и ХОБЛ. Возможно также, что данные различия фармакологических свойств препаратов могут объяснить тот феномен, что некоторые больные бронхиальной астмой не отвечают на терапию сальметеролом, но отвечают на формотерол [16,38].

Порошковый ингалятор Аэролайзер®

Идеальное устройство доставки ингаляционного препарата должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в легких, быть достаточно простым и надежным в использовании и быть доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. Для доставки форадила в дыхательные пути используется порошковый ингалятор Аэролайзер®. В основе работы любого порошкового ингалятора лежит принцип высвобождения лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного (активация вдохом), тем самым решается проблема координации больной — ингалятор [2].

По типу дозирования лекарственного препарата Аэролайзер® относится к классу однократных капсульных порошковых ингаляторов (используется желатиновая капсула с лекарственным препаратом). Достоинством капсульных моделей ингаляторов является точность дозирования (хорошая равномерность дозы) препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности и низкая стоимость ингалятора. К недостаткам Аэролайзера® можно отнести неудобство, связанное с необходимостью заправки устройства перед каждой ингаляцией, но вряд ли это мероприятие является большой проблемой при ингаляции бронхолитиков пролонгированного действия (формотерола), когда требуется использование ингалятора не чаще 2 раз в сутки.

Зависимость функционирования порошковых ингаляторов от инспираторного потока больного может быть не только достоинством (хорошая координация), но и недостатком данного типа устройств, так как доставка препарата в дыхательные пути может находиться в прямой зависимости от величины инспираторного потока [51]. С другой стороны, в работе *Chew и соавт.* была установлена лишь слабая зависимость доставленной дозы от инспираторного потока при ингаляции через Аэролайзер®: 80% при

низких потоках (30 л/мин) и 90% при более высоких потоках (60–120 л/мин) [21].

В свою очередь инспираторный поток через ингаляционную систему зависит от двух факторов: внутреннего сопротивления устройства и инспираторного усилия пациента. Низкое сопротивление устройства, безусловно, дает возможность достичь высокого инспираторного потока при менее интенсивном усилии больного и позволяет использовать порошковые ингаляторы с низким сопротивлением даже при тяжелой бронхиальной обструкции. Ингалятор Аэролайзер® имеет низкое/умеренное сопротивление [8], что эффективно при применении даже при низких инспираторных потоках (30 л/мин) [21].

Интересно, что клинические сравнения, посвященные эффективности Оксис® Турбухалер® и Форадил® Аэролайзер®, пока не выявили преимуществ какого-либо из данных препаратов. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Lotvall и соавт.*, оба препарата демонстрировали одинаковую бронхолитическую активность у 19 больных БА, не отличаясь по значениям показателя объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и площади кривой ОФВ₁ (AUC–ОФВ₁) в течение 12 ч (рис.1) [43]. Рандомизированное мультицентровое параллельное исследование *Eliraz и соавт.* включало 200 больных БА и было посвящено сравнению двух форм формотерола 12 мкг 2 раза в сутки (Оксис® Турбухалер® и Форадил® Аэролайзер®) в течение 4 нед. Оба препарата оказались одинаково эффективными по влиянию на клинические и функциональные показатели, однако больше больных правильно выполняли ингаляционную технику с помощью Аэролайзера® (98%) по сравнению с больными, использовавшими Турбухалер® (86%) [27].

Форадил при бронхиальной астме

Пролонгированные β_2 -агонисты, благодаря улучшенному фармакологическому профилю, обладают особыми преимуществами при терапии больных БА. Пролонгированные препараты обеспечивают лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия, улучшают качество жизни больных БА, дают выраженный эффект при астме физического усилия [48]. Формотерол дает бронходилатирующий и бронхопротективный эффект продолжительностью более 12 ч, что определяет возможность назначать этот препарат для терапии ночной астмы.

Согласно современным международным согласительным документам, формотерол относится к классу длительной превентивной терапии БА [32,50] и рекомендован для терапии больных с персистирующей БА (начиная со 2-й степени по классификации GINA). Назначение пролонгированных β_2 -агонистов показано больным БА, течение заболевания которых

не контролируется стандартными дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Ввиду того что воспалительный процесс слизистой дыхательных путей играет центральную роль при БА, а пролонгированные β_2 -агонисты не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом, они должны всегда назначаться в комбинации с ИКС [32].

Крупные, хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление пролонгированных β_2 -агонистов к ИКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ИКС [54]; такая комбинация является новым "золотым стандартом" терапии БА [10]. В проспективном рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании *Voigtos и соавт.*, включавшим 132 больных БА, также был показан лучший контроль заболевания на фоне приема беклометазона 500 мкг/сутки и форадила 24 мкг/сутки по сравнению с монотерапией бекламетазоном в суточной дозе 1000 мкг/сутки: улучшение симптомов БА ($p < 0,001$), снижение использования β_2 -агонистов короткого действия в дневное ($p < 0,001$) и ночное время ($p = 0,003$), более выраженное повышение показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ) на протяжении всего времени исследования ($p = 0,002$) [15], т.е. данная работа подтверждает результаты исследования *FACET* о более эффективном контроле БА комбинацией формотерол/ИКС по сравнению с большими дозами ИКС [54].

Влияние формотерола на симптомы и функциональные показатели больных БА

Клиническая эффективность форадила была показана во многих крупных международных исследова-

ниях, в том числе и в рандомизированных контролируемых исследованиях. Во всех представленных ниже исследованиях больные БА наряду с форадилом принимали также ИКС.

Уникальным являются данные открытого исследования *Hacki и соавт.*, представившими опыт наблюдения "в реальной жизни" за 54 больными БА среднетяжелого и тяжелого течения, которые в течение 5 лет принимали форадил в дозе 12 мкг дважды в сутки [34]. В данное исследование были включены больные со всеми степенями тяжести БА, причем 52% пациентов имели тяжелую астму. В течение наблюдения за больными значительно уменьшилось число обострений БА, требующих приема системных стероидов (от 27 эпизодов/год до исследования до 5–12 эпизодов/год в период исследования, $p < 0,005$). Кроме того, значительно снизились регулярное использование больными небулайзера в домашних условиях ($p < 0,001$) и прием препаратов теофиллина ($p < 0,001$), уменьшилась средняя доза ингаляционного беклометазона ($p < 0,005$). На протяжении всего времени наблюдения не потребовалось увеличения дозы форадила, что свидетельствует об отсутствии развития толерантности к препарату даже при его длительном приеме.

Сравнение эффективности форадила и регулярной терапии сальбутамолом проводилось в нескольких рандомизированных исследованиях [13,62]. В мультицентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании *Benchi и соавт.* принимали участие 512 больных с БА легкого и среднетяжелого течения, все больные в течение 12 нед принимали один из видов терапии: 1) форадил, 24 мкг/сут, 2) форадил, 48 мкг/сут, 3) сальбутамол 200 мкг 4 раза в сутки, 4) плацебо [13]. Функциональные легочные показатели

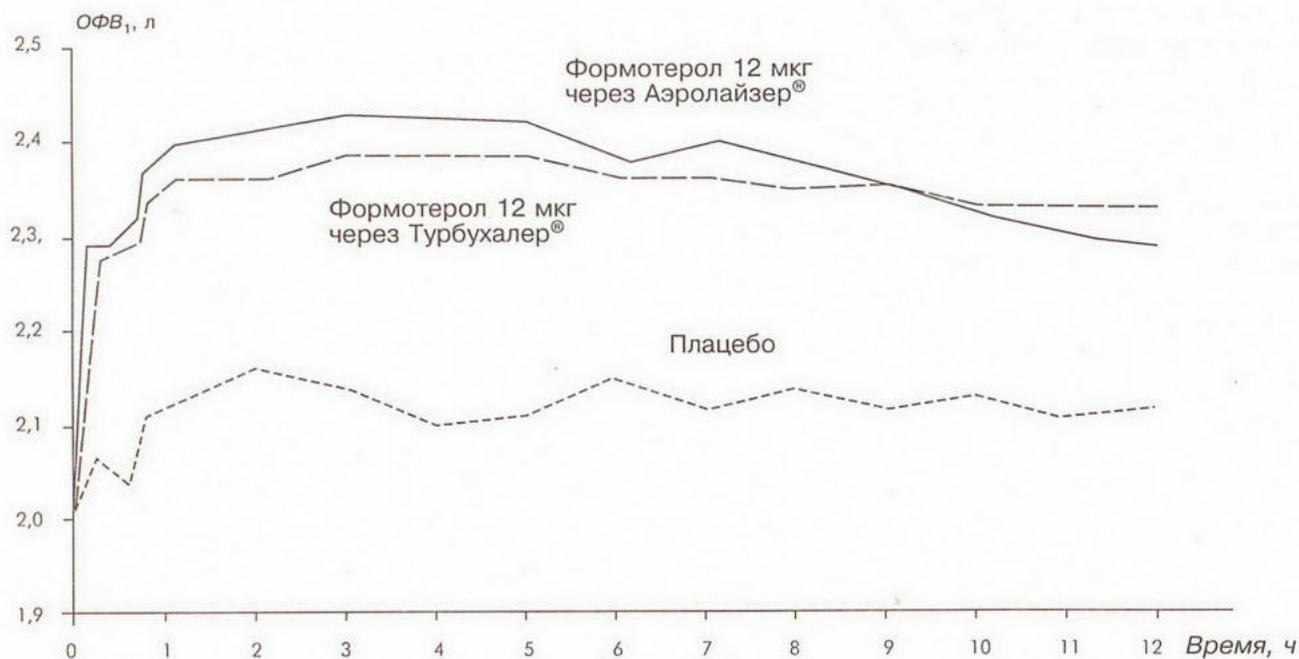


Рис. 1. Профиль эффективности формотерола при ингаляции через Аэролайзер® и Турбухалер® (*J. Lotvall и соавт.* [43]).

были значительно выше в группах β_2 -агонистов по сравнению с плацебо ($p < 0,037$), однако более выраженные изменения были отмечены в группах форадила. Больные данных групп также превосходили больных групп плацебо и сальбутамола по улучшению клинических симптомов ($p < 0,001$) и уменьшению числа приема β_2 -агонистов короткого действия "по потребности" ($p < 0,001$). У больных, получавших формотерол, число бессимптомных дней (52–53%) было достоверно выше, чем при приеме сальбутамола (42%; $p < 0,016$) или плацебо (33%; $p < 0,001$).

Сравнение эффективности форадила и терапии сальбутамолом "по потребности" было проведено в рандомизированном контролируемом исследовании *Molimard и соавт.* [47]. В исследование было включено 259 больных с умеренно тяжелой БА, все больные в течение 3 мес получали либо форадил 12 мкг дважды в сутки, либо сальбутамол 100 мкг "по потребности". Форадил по сравнению с сальбутамолом приводил к более выраженному приросту утренних ($p < 0,001$) и вечерних ($p < 0,001$) показателей ПСВ, снижению числа использования сальбутамола в дневное и ночное время ($p < 0,001$; 54% больных в группе форадила и 20% больных во 2-й группе использовали сальбутамол реже одного раза в месяц). Кроме того, форадил приводил к достоверно большему улучшению дневных и ночных симптомов ($p < 0,001$), а также к значительному увеличению бессимптомных дней и ночей (на 20 и 33% соответственно), в то время как сальбутамол не оказывал влияния на данные показатели. По профилю безопасности обе схемы терапии не отличались друг от друга. В рандомизированном контролируемом исследовании *FitzGerald и соавт.*, включавшем 271 больного с умеренно-тяжелой и тяжелой БА и сравнивавшим в течение 6 мес эффективность форадила 24 мкг/сут, сальбутамола 200 мкг 4 раза в сутки, сальбутамола по потребности и плацебо, были получены сходные результаты с обсуждаемыми работами [29]. Терапия форадилом приводила к большему улучшению клинических симптомов, функциональных показателей и снижению приема короткодействующих β_2 -агонистов по сравнению с обоими режимами сальбутамола и плацебо, и, что более важно, у больных, получавших форадил, наблюдалось достоверно меньшее число обострений заболевания ($p = 0,046$) по сравнению с сальбутамолом "по потребности".

Сравнение эффективности форадила и сальметерола явилось предметом изучения рандомизированного исследования *Vervoloet и соавт.*, в которое были включены 482 больных с обратимой бронхиальной обструкцией дыхательных путей, все больные на протяжении 6 мес принимали либо форадил 12 мкг 2 раза в сутки, либо сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки [67]. Оба сравниваемых препарата показали высокую эффективность влияния на клинические симптомы, функциональные показатели и уменьшение кратности приема β_2 -агонистов короткого действия, число побочных реакций было незначительным и не

различалось между группами. Единственное различие между препаратами было отмечено при сравнении вечернего ПСВ, когда на 2, 3 и 4-м месяце терапии было обнаружено достоверно большее улучшение данного показателя у больных, принимавших форадил ($p < 0,05$), соответственно на 7,3, 10,5 и 10,5 л/мин. Недавно были опубликованы данные другого крупного рандомизированного исследования *Condemí*, в котором также в течение 6 мес проводилось сравнение эффективности и безопасности форадила (24 мкг/сут) и сальметерола (100 мкг/сут) у 528 больных с обратимой бронхиальной обструкцией [23]. Эффективность обоих препаратов оказалась сравнимой по таким показателям, как улучшение клинических симптомов и показателей ПСВ в утреннее и вечернее время, а также по числу побочных реакций, однако опять же были отмечены небольшие, но достоверные различия в пользу форадила: улучшение утреннего ПСВ через 5 мин после приема препарата (что легко прогнозировалось), а также уменьшение числа приема бронхолитиков по потребности ($p < 0,03$) и повышение числа бессимптомных дней ($p < 0,04$). Таким образом, у больных с БА форадил и сальметерол имеют сходную эффективность и безопасность, причем по влиянию на некоторые параметры форадил может даже обладать некоторым преимуществом.

Влияние формотерола на качество жизни больных БА

Важнейшим параметром оценки эффективности медикаментозных препаратов является качество жизни, основанное на субъективной оценке пациентом своего состояния.

Изучение качества жизни явилось предметом рандомизированного контролируемого исследования *Jones и соавт.* [37]. В 6-месячное исследование были включены 482 больных БА, которые были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы принимали форадил 12 мкг дважды в сутки, а больные 2-й группы принимали сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки. Через 3 и 6 мес терапии у всех больных проводилась оценка качества жизни по Респираторному опроснику Св. Георгия. Качество жизни больных достоверно ($p < 0,0001$) улучшилось в обеих группах больных уже через 3 мес: на 7 баллов в группе форадила и на 6,5 балла в группе сальметерола (различия между группами недостоверны). К концу 6-го месяца терапии качество жизни больных БА улучшилось более значительно ($p < 0,0001$), причем прирост был более выражен в группе форадила: 8,9 балла (95% ДИ: 7,2–10,7) по сравнению с группой сальметерола: 8,1 балла (95% ДИ: 6,4–9,9), однако опять же различия между группами не были статистически достоверными.

Во многих исследованиях пациенты предпочитали использование пролонгированных β_2 -агонистов препаратам короткого действия. В исследовании *Molimard и соавт.* у больных, принимавших форадил в тече-

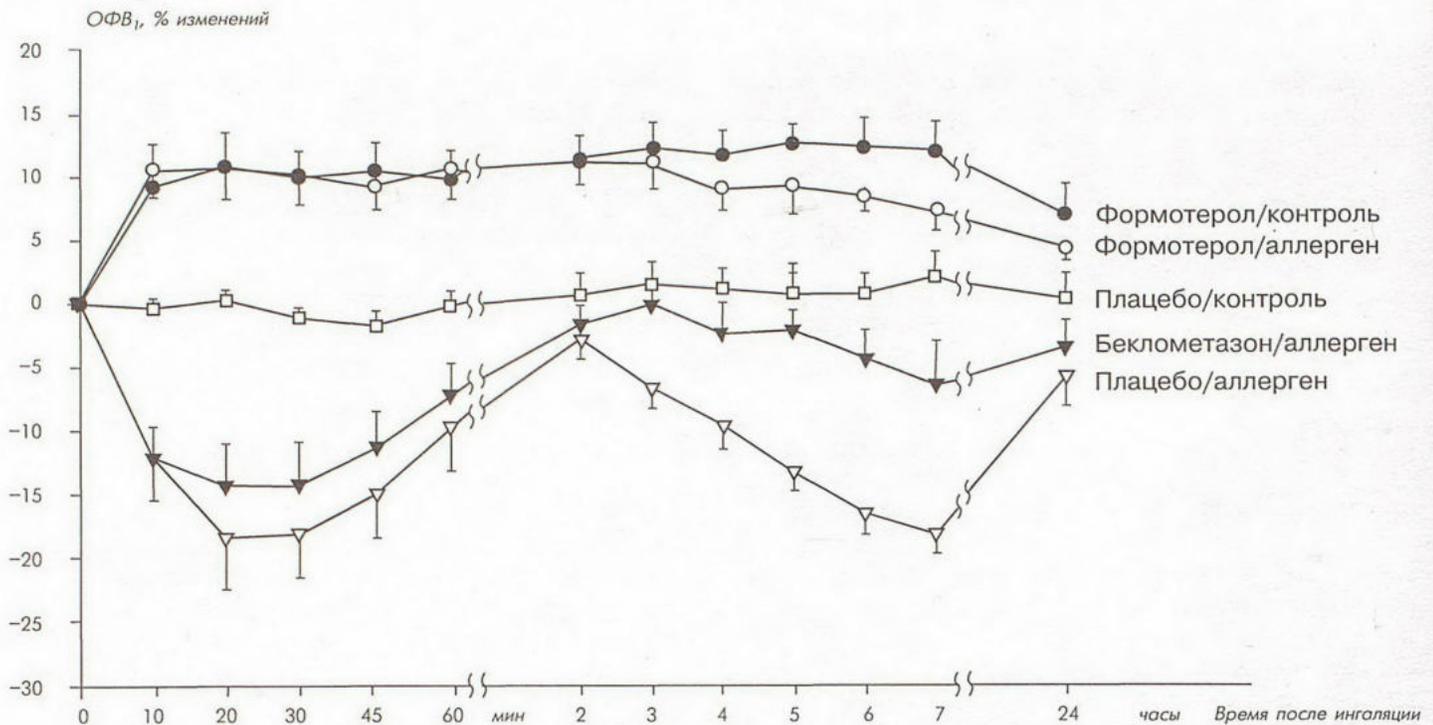


Рис.2. Формотерол ингибирует аллергениндуцированную бронхоконстрикцию (B.J.Wong и соавт. [69]).

ние 3 мес, значительно улучшилось качество жизни (снижение числа баллов по Опроснику Св. Георгия на 6,4 балла) по сравнению с больными, принимавшими сальбутамол по потребности (снижение числа баллов на 3,5, различие между группами $p=0,05$) [47].

Бронхопротективный эффект формотерола

С практической точки зрения бронхопротективный эффект β_2 -агонистов особенно важен в таких ситуациях, как постнагрузочный бронхоспазм (астма физического усилия) и бронхоспазм в ответ на контакт больного с аллергеном. Физическое усилие является важным триггером БА, особенно у детей и подростков. Препаратами выбора для профилактики астмы физического усилия являются β_2 -агонисты. Хотя препараты короткого действия способны обеспечить эффективную защиту от развития бронхоспазма или уменьшить его выраженность, продолжительность протективного действия не превышает 2 ч [6]. Пролонгированные β_2 -агонисты дают протективный эффект, не уступающий сальбутамолу, однако продолжительность действия достигает 12 ч, что позволяет рекомендовать использование формотерола в утреннее время для профилактики астмы физического усилия [57].

В двойном слепом перекрестном исследовании Bronsky и соавт. проводили сравнение протективного эффекта формотерола (в дозах 12 и 24 мкг), сальбутамола (200 мкг) и плацебо у 18 больных с астмой физического усилия [17]. Нагрузочный тест проводился через 15 мин, 4, 8 и 12 ч после ингаляции испытуемых препаратов. Протективный эффект всех

β_2 -агонистов был отмечен на 15-й минуте, однако уже через 4 ч данный эффект значительно уменьшался после ингаляции сальбутамола, в то время как протективный эффект формотерола в обеих дозах сохранялся через 8 и 12 ч. Примечательно, что длительный бронхопротективный эффект формотерола был показан даже у спортсменов с БА, выполняющих интенсивные физические упражнения [28].

Способность формотерола предотвращать развитие поздней фазы аллергического ответа на ингалируемый аллерген было продемонстрировано в исследовании Wong и соавт. [69]. По сравнению с плацебо формотерол (24 мкг), назначенный до ингаляции аллергена, полностью подавлял развитие ранней и поздней фаз астматического ответа, а препарат сравнения — беклометазон (200 мкг) — не оказывал никакого эффекта на раннюю фазу и лишь частично подавлял поздний ответ (рис.2).

Данные о протективных свойствах формотерола при астме были получены и в продолжительных исследованиях. Некоторые наблюдения показывают, что протективный эффект β_2 -агонистов длительного действия может ослабевать уже через несколько недель регулярной терапии [42], что диктует использование формотерола для бронхопротекции (при астме физического усилия) только эпизодически или в комбинации с ингаляционными кортикостероидами (ИКС). С другой стороны, в исследовании FitzGerald и соавт. бронхопротективный эффект формотерола (в ответ на метахолин) сохранялся на протяжении всего 6-месячного курса терапии (повышение провокационной концентрации метахолина PC₂₀ приблизительно в 6–7 раз по сравнению с ис-

ходным уровнем) и достоверно превышал протективный эффект сальбутамола по потребности ($p=0,001$) [29]. Следует подчеркнуть, что все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, регулярно принимали ИКС, что может препятствовать ослаблению протективного эффекта пролонгированных β_2 -агонистов при их длительном приеме.

Формотерол при ночной астме

Ночные симптомы астмы являются одной из ведущих проблем для многих больных БА. В одном из исследований было показано, что 73% больных БА просыпаются из-за симптомов астмы как минимум один раз в неделю и 39% пациентов просыпаются каждую ночь [66]. Пролонгированные теофиллины и оральные медленно высвобождающиеся β_2 -агонисты способны уменьшить бронхиальную обструкцию в ночное время, однако не улучшают качество сна. Новым "стандартом" терапии ночной астмы является использование β_2 -агонистов длительного действия, многочисленные исследования продемонстрировали их способность снижать число ночных пробуждений и улучшать ночные симптомы у больных БА, более того было показано, что β_2 -агонисты длительного действия улучшают архитектуру сна [46].

Сравнению эффективности двух β_2 -агонистов длительного действия форадила (12 мкг 2 раза в сутки) и сальметерола (50 мкг 2 раза в сутки) было специально посвящено рандомизированное исследование *Gabbaу и соавт.*, в которое было включено 127 больных БА с регулярным ухудшением симптомов в ночные часы [30]. К концу исследования (3 мес) число бессимптомных ночей достоверно увеличилось в обеих группах больных (форадил: плюс 1,9 ночи в неделю; сальметерол: плюс 1,8 ночи в неделю). Кроме того, оба препарата приводили к значительному улучшению ночных симптомов БА ($p<0,001$), утренних и вечерних показателей ПСВ ($p<0,001$) и снижению частоты приема β_2 -агонистов короткого действия ($p<0,001$). Ни по одному из сравниваемых параметров форадил и сальметерол не отличались друг от друга.

В исследовании *Molimard и соавт.* значительное уменьшение балльной оценки ночных симптомов было отмечено у больных БА, в течение 3 мес принимавших форадил 12 мкг дважды в сутки ($p<0,0001$), кроме того, значительно увеличилось число бессимптомных ночей (с 68,2 до 81,7%), а в группе сравнения (прием сальбутамола "по потребности") данные показатели не претерпели значительных изменений [47]. В рандомизированном исследовании *Bench и соавт.* (включавшем 541 больного БА) были также получены сходные данные: отсутствие ночных пробуждений было отмечено у 72–73% больных, принимавших форадил, у 59 и 53% больных, получавших сальбутамол или плацебо соответственно ($p<0,001$) [13]. Таким образом, форадил является одним из препаратов первой линии при ночной астме.

Использование формотерола "по потребности" при обострении БА

Больной БА может время от времени нуждаться в использовании бронхолитических препаратов по потребности для обеспечения быстрого облегчения симптомов. Во всех согласительных документах и руководствах в качестве таких препаратов рекомендовано использование β_2 -агонистов короткого действия [32]. Однако не исключено, что у больных, уже принимающих формотерол как средство длительной превентивной терапии, в качестве лекарства по потребности можно использовать тот же формотерол (с учетом быстроты его действия), а не другой β_2 -агонист короткого действия. Кроме улучшенного безопасного профиля, такой подход ведет к облегчению схемы терапии больных (один препарат вместо двух) и, следовательно, улучшению комплаенса больных к терапии, а также к улучшению контроля заболевания.

Рациональность и клиническая эффективность такого подхода уже была подтверждена в некоторых исследованиях, изучавших препарат формотерола Оксис® ("AsraZeneca") [56,63]. Однако для доказательства концепции использования формотерола в качестве препарата "по потребности" необходимо проведение крупных рандомизированных исследований, кроме того, пока нет опубликованных данных об использовании по потребности препарата форадил. Возможно, такие сведения появятся в недалеком будущем.

Заслуживают внимания данные о применении форадил при обострении БА. В рандомизированном исследовании *Lim и соавт.* проводили сравнение эффективности форадил 72 мкг (6 ингаляций через Аэролайзер®) и небулизированного сальбутамола 10 мг у 38 больных с тяжелым обострением БА в условиях отделения неотложной помощи [41]. Оказалось, что успех данных схем терапии (повышение ПСВ на 20% и уменьшение диспноэ) сходен — форадил 48% и сальбутамол 43%, прирост ПСВ наблюдался немного быстрее в группе сальбутамола. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения возможности использования форадил при обострении БА.

Форадил при ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) включает в себя довольно неоднородную группу заболеваний — хронический бронхит, эмфизему легких, заболевания малых дыхательных путей [31]. Функциональные нарушения при ХОБЛ в отличие от БА фиксированные и лишь частично обратимы в ответ на терапию бронходилататорами и другими препаратами. Основными задачами терапии ХОБЛ являются не только улучшение функциональных легочных показателей, но и улучшение клинических симптомов, качества жизни больных и предотвраще-

ние развития обострений заболевания [31]. Бронходилататоры являются основными средствами длительной терапии ХОБЛ, препаратами первой линии являются антихолинергические препараты, а также большое значение имеют симпатомиметики и теofilлины [9]. Пролонгированные β_2 -агонисты являются относительно новым классом препаратов при терапии ХОБЛ, однако результаты исследований, проведенных в последнее время, показали высокую эффективность данных препаратов (в том числе и форадила) при их постоянном приеме, что, возможно, в скором времени поставит их в ранг препаратов первой линии длительной терапии ХОБЛ [7,20].

Влияние формотерола на симптомы и функциональные показатели больных ХОБЛ

Бронходилатирующий эффект формотерола у больных ХОБЛ был показан во многих клинических исследованиях: выраженность его эффекта сравнима с β_2 -агонистами короткого действия, однако по продолжительности эффекта формотерол значительно их превосходит [12]. Кроме того, у больных ХОБЛ, как и при БА, формотерол характеризуется очень быстрым наступлением бронхорасширяющего эффекта. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании *Benhamou и соавт.* проводили сравнительную оценку начала действия форадила 24 мкг и сальбутамола 400 мкг (ингалируемого через Дискхалер®) у 24 больных ХОБЛ [12]. Ингаляции обоих препаратов приводили к равнозначному повышению ОФВ₁ уже в течение первых 3 мин, максимальный бронходилатирующий эффект препаратов был отмечен через 30 мин после ингаляции (средний показатель ОФВ₁ составил 0,34 л для форадила и 0,35 л для сальбутамола, $p=0,65$, что было достоверно выше эффекта плацебо — 0,11 л, $p<0,0001$). Такое быстрое действие форадила позволяет применять его у больных ХОБЛ не только для длительного контроля заболевания, но и для быстрого облегчения симптомов.

Клиническая эффективность форадила была изучена в двух недавно опубликованных, крупных, мультицентровых, рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности 1634 больных ХОБЛ (средний возраст 63 года, средний ОФВ₁ 46%) [25,59]. В исследования было включено примерно равное количество больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией (критерий обратимости: прирост ОФВ₁ более 15% после ингаляции 200 мкг сальбутамола).

В исследование *FICOPD I* было включено 780 больных ХОБЛ, все больные были разбиты на четыре группы, которым в течение 12 нед назначали либо форадил 12 мкг 2 раза в сутки, или 24 мкг 2 раза в сутки, либо ипратропиума бромид 40 мкг 4 раза в сутки, либо плацебо [25]. Первичной конечной точкой являлся показатель "площадь под кривой ОФВ₁

в течение 12 ч после ингаляции препарата" ($AUC-OФВ_1$) в конце курса одной из изучаемых схем терапии. Все изучаемые препараты (форадил 12 мкг, 24 мкг и ипратропиум) значительно увеличивали $AUC-OФВ_1$ по сравнению с плацебо ($p<0,001$), причем обе дозы формотерола были значительно эффективнее ипратропиума ($p<0,025$) и приводили к достоверному улучшению клинических симптомов ($p=0,007$). Интересно отметить, что улучшение показателей ОФВ₁ и клинических симптомов наблюдалось в равной степени у больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией.

Одной из основных задач длительной терапии ХОБЛ является также и снижение числа обострений заболевания. В исследовании *FICOPD I* было показано, что число легких обострений заболевания, так называемых плохих дней (т.е. снижение ПСВ на 20% и повышение индексов клинических симптомов) при терапии форадилом в дозе 12 мкг 2 раза в сутки и 24 мкг дважды в сутки было значительно меньше, чем у больных, принимавших плацебо ($p=0,001$ и $p<0,004$) или ипратропиум ($p<0,001$ и $p<0,02$). Все виды сравниваемой терапии не отличались по профилю безопасности.

В исследование *FICOPD II* были включены 854 больных ХОБЛ, которые были разделены на 4 группы, в течение 12 мес принимавших форадил 2 раза в сутки в дозе 12 или 24 мкг, либо пролонгированный теofilлин (Тео-Дур) — 200–300 мг дважды в сутки, либо плацебо [59]. Как и в первом исследовании, у больных, принимавших форадил, наблюдалось более значительное повышение показателя $AUC-OФВ_1$ по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p<0,001$) или препарат теofilлина ($p<0,05$) (рис.3), причем положительный эффект форадила был отмечен у больных с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией, а эффект теofilлина — только в группе больных с обратимой обструкцией. Число приема бронхолитиков "по потребности" также значительно уменьшилось в группах форадила по сравнению с группой плацебо ($p=0,003$). Терапия форадилом в обеих дозах приводила к снижению числа легких обострений заболевания ($p=0,008$ по сравнению с плацебо и $p=0,035$ по сравнению с теofilлином), а форадил в дозе 24 мкг дважды в сутки снижал обострение ХОБЛ средней степени (т.е. требующих дополнительной терапии) ($p=0,019$ по сравнению с плацебо). Число побочных эффектов, в том числе и серьезных, требующих прекращения терапии, было значительно выше у больных, получавших теofilлин, по сравнению с больными, принимавшими форадил.

Снижение числа легких и умеренных обострений ХОБЛ на фоне форадила предполагает возможность положительных альтернативных (небронхолитических) эффектов формотерола, например, снижение экссудации плазмы в просвет бронхов, миграции, адгезии и активации нейтрофилов, защита бронхиального эпителия от бактериальных токсинов [36].

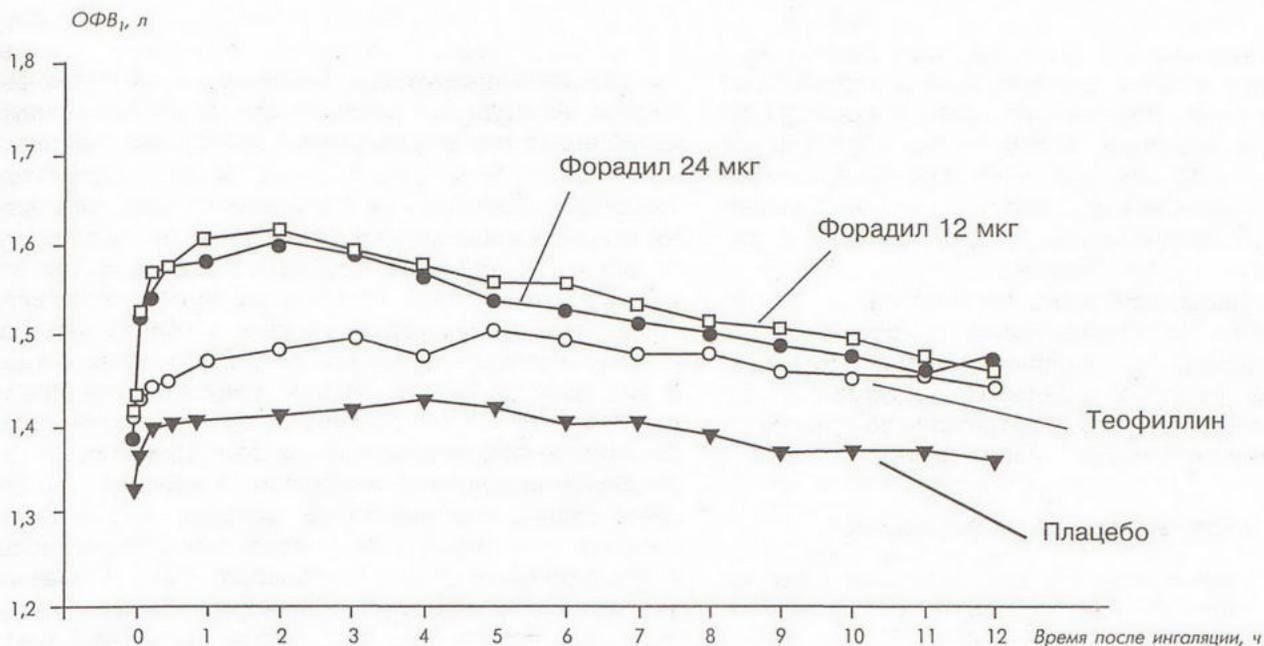


Рис. 3. Средние значения ОФВ₁ до и после приема препаратов в течение 12 ч в конце 12-го месяца исследования (Rossi и соавт. [59]).

Влияние формотерола на качество жизни больных ХОБЛ

Пролонгированные β_2 -агонисты, независимо от изменений функциональных легочных показателей, значительно улучшают клинические симптомы и качество жизни больных ХОБЛ. Выраженное улучшение качества жизни на фоне приема форадила было показано в обоих мультицентровых исследованиях. В исследовании *FICOPD I* обе дозы форадила значительно улучшали качество жизни больных ХОБЛ, оцененное по Опроснику Св. Георгия, по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [24]. Улучшение качества жизни в группе больных, принимавших форадил 12 мкг, было не только статистически, но и клинически значимым (повышение общего числа баллов более 4). Улучшение числа баллов по анкете качества жизни наблюдалось также и у больных с необратимой бронхиальной обструкцией (на 5,40 балла, $p < 0,005$, по сравнению с плацебо и на 4,25 балла, $p < 0,025$, по сравнению с ипратропиумом). В исследовании *FICOPD II* к концу 12-го месяца терапии качество жизни также значительно улучшилось у больных, принимавших форадил (12 и 24 мкг) по сравнению с плацебо ($p = 0,030$ и $p = 0,009$ соответственно); качество жизни у больных, получавших форадил (12 мкг), было достоверно выше по сравнению с больными группы теофиллина ($p = 0,009$), а эффект форадила (24 мкг) по влиянию на данный показатель был сравним с эффектом теофиллина [59].

Сочетание формотерола с другими препаратами при ХОБЛ

В отличие от БА сочетанная терапия ИКС и формотеролом практически не изучена при ХОБЛ. Пока

нет исследований, специально посвященных данной проблеме, однако *post hoc*-анализ крупных исследований *FICOPD I* и *FICOPD II* показал, что форадил в дозах 24 и 48 мкг в сутки приводил к одинаковому приросту показателя *AUC*-ОФВ₁ через 3 и 12 мес терапии, независимо от того, принимал ли больной ИКС или нет [33,39].

Исследований, посвященных сочетанию антихолинергических препаратов и формотерола у больных ХОБЛ, пока очень немного. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Sichletidis* и соавт. проводили сравнение бронхорасширяющей активности форадила, ипратропиума, их комбинации и плацебо у 27 больных ХОБЛ [61]. Более выраженный максимальный бронхорасширяющий эффект был получен при использовании комбинации форадила 12 мкг и ипратропиума 40 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,34 л) по сравнению с монотерапией форадилом 12 и 24 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,28 и 0,30 л соответственно, $p > 0,05$) или ипратропиумом 40 и 80 мкг (прирост ОФВ₁ на 0,22 и 0,25 л соответственно, $p < 0,01$).

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование *D'Urzo* и соавт. было посвящено сравнению двух комбинаций — форадил 12 мкг 2 раза в сутки/ ипратропиум 40 мкг 4 раза в сутки и сальбутамол 200 мкг 4 раза в сутки/ ипратропиум 40 мкг 4 раза в сутки — у 172 больных ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 1,4 л) [26]. Каждый из больных получал одну из схем терапии в течение 3 нед. Терапия форадил/ипратропиум оказалась более эффективной по влиянию на функциональные показатели (межгрупповое различие по утренней доингаляционной ПСВ на 12,1 л/мин, $p = 0,0003$; по доингаляционному ОФВ₁ на

0,116 л, $p < 0,0001$, и по $AUC-OFB_1$ на 44,5 л/мин, $p < 0,0001$). Комбинация форадила/ипратропиум также приводила к более выраженному и длительному улучшению симптомов (в том числе и диспноэ) по сравнению с терапией сальбутамол/ипратропиум ($p = 0,0042$), снижению кратности приема бронхолитиков по потребности и числу плохих дней. Развитие побочных эффектов было отмечено с равной частотой в обеих группах больных.

Таким образом, сочетание формотерола и антихолинэргических препаратов может приносить дополнительный эффект при терапии больных ХОБЛ, причем лучшие результаты терапии достигаются при комбинации формотерол/ипратропиум по сравнению с комбинацией сальбутамол/ипратропиум.

Побочные эффекты форадила

Как и для всего класса β_2 -агонистов, наиболее частыми осложнениями при терапии формотеролом являются сердечно-сосудистые эффекты (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, удлинение интервала QT), гипоксемия, гипокалиемия, гипергликемия и тремор. Все данные эффекты являются β -рецепторопосредованными и их выраженность зависит от дозы β_2 -агониста. Несмотря на то что практически во всех клинических исследованиях формотерол зарекомендовал себя как безопасный, хорошо переносимый препарат, существуют некоторые теоретические опасения о побочных реакциях при его использовании. Во-первых, с учетом длительности эффекта формотерола не исключено и более продолжительное системное действие препарата, во-вторых, хотя в настоящее время нет рекомендаций для приема формотерола по потребности, не исключены ситуации, когда при ухудшении симптомов заболевания больной может превысить рекомендуемые дозы.

Однако установлено, что системные эффекты формотерола в отличие от бронхорасширяющего довольно короткие и не превышают таковые у сальбутамола или тербуталина, т.е. длятся не более 6 ч [65]. Например, в работе *Rosenborg и соавт.* было показано, что системные эффекты кумулятивных доз формотерола (54 мкг) и сальбутамола (3600 мкг) не различаются по своей продолжительности [58]. В другом исследовании было показано, что в то время как бронхорасширяющая активность формотерола в 215 раз выше активности сальбутамола, системная активность формотерола по снижению сывороточного уровня калия была выше только в 88 раз (при соотношении препаратов 1 мкг к 1 мкг), т.е. относительный терапевтический индекс формотерола по отношению к сальбутамолу составляет 2,5 [60].

Безопасность и переносимость форадила в дозе 120 мкг (в 5–10 раз превышающую терапевтические дозы — 12–24 мкг) была изучена в открытом исследовании у 12 здоровых добровольцев [40]. У всех

(кроме одного) добровольцев были отмечены побочные эффекты терапии, однако все они были оценены как легкие и преходящие. Влияние высоких доз форадила на пульс, интервал QT и сывороточный калий оказалось небольшим и незначимым клинически. Таким образом, настоящее исследование подтверждает безопасность формотерола даже при превышении рекомендуемых доз препарата. Однако у больных в отличие от здоровых людей влияние таких доз может иметь более серьезные последствия. Предметом исследования *Burgess и соавт.* явилась оценка безопасности форадила у 20 больных с умеренно тяжелой БА [18]. По сравнению с плацебо форадил в дозе 12 мкг не сопровождался какими-либо побочными эффектами, в дозах 24 и 48 мкг были отмечены минимальные изменения в содержании калия и глюкозы плазмы крови, которые не были клинически значимыми, и только повышение дозы формотерола до 96 мкг приводило к статистически значимым сердечно-сосудистым и метаболическим реакциям, т.е. полученные данные позволяют говорить о том, что дозы форадила ниже 96 мкг хорошо переносятся больными БА.

Хорошая переносимость форадила была также показана в крайних возрастных группах — у детей 5–12 лет (исследование включало 518 детей больных БА) [14] и у пожилых людей 64–82 лет (в исследование были включены 262 больных с обратной бронхиальной обструкцией) [64].

При анализе результатов двух крупных исследований, включавших 1231 больного ХОБЛ (возраст 37–84 года), было показано, что длительная (до 1 года) терапия формотеролом по числу побочных эффектов не отличается от плацебо [24]. Сердечно-сосудистые эффекты наблюдались у 6,4% больных, принимавших формотерол 12 мкг дважды в сутки, у 7,1% — при приеме формотерола 24 мкг и у 6% больных — при приеме плацебо. Изменения ЭКГ наблюдались у 1,6, 1,3 и 1,1% больных соответственно, а удлинение интервала QT более 0,46 с — у 5, 7 и 8% пациентов соответственно. Снижение концентрации калия ниже нормальных значений наблюдались у 0,7, 1,2 и 1,4% больных соответственно. Результаты данного исследования подтверждают безопасный клинический профиль пролонгированных β_2 -агонистов, сравнимый с плацебо у больных ХОБЛ.

Особые опасения прием пролонгированных β_2 -агонистов вызывает у больных с тяжелым течением ХОБЛ, осложненным сердечными аритмиями и гипоксемией. Изучению побочных эффектов именно у таких больных при назначении однократных доз формотерола 12 и 24 мкг и сальметерола 50 мкг было посвящено исследование *Cazzola и соавт.* [19]. Данное исследование выявило, что назначение формотерола 12 мкг и сальметерола 50 мкг практически не приводило к значимому учащению пульса (не более чем на 6 ударов в минуту), желудочковой и предсердной экстрасистолии, в то время как формотерол в однократной дозе 24 мкг приводил к более

выраженной тахикардии (прирост ЧСС на 10 ударов в минуту) и экстрасистолии. Гипокалиемия также была более выражена при использовании высоких доз формотерола ($-1,12$ ммоль/л), тогда как снижение сывороточного калия при приеме формотерола 12 мкг составило $0,49$ ммоль/л. Таким образом, у больных ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и аритмиями, не рекомендуется превышать однократную дозу форадила, равную 12 мкг.

Заключение

Форадил занимает особое место в ряду β_2 -агонистов, так как обладает уникальными свойствами — быстрым наступлением эффекта и длительным действием, причем величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшается и при регулярном приеме препарата.

Форадил обеспечивает лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с β_2 -агонистами короткого действия, улучшает качество жизни больных БА, обладает длительным бронхопротективным действием.

В настоящее время пролонгированные β_2 -агонисты могут быть рекомендованы больным даже с легкой персистирующей БА (ступень 2 по GINA, 2002 г.), уже принимающих ИКС в низких дозах и все еще имеющих симптомы БА один раз в неделю или чаще, ночные симптомы чаще двух раз в месяц, показатели ПСВ или $ОФВ_1 > 80\%$ от должных значений и вариабельность данных показателей $20-30\%$ [32]. Альтернативным подходом может быть повышение доз ИКС, однако, учитывая более безопасный профиль и высокую эффективность комбинации ИКС и β_2 -агонистов длительного действия, сочетанная терапия более предпочтительна. Для контроля течения БА рекомендовано 2-кратное назначение форадила (обычно по 12 мкг дважды в сутки, реже по 24 мкг дважды в сутки), причем только в сочетании с ИКС. Возможно также и эпизодическое (ситуационное) использование форадила в таких ситуациях, как астма физического усилия (препарат принимается непосредственно перед предполагаемой нагрузкой) и ночные симптомы астмы (кашель, ночные пробуждения), в последнем случае препарат может приниматься перед сном или даже при ночных пробуждениях из-за диспноэ, кашля.

Пролонгированные β_2 -агонисты являются относительно новым классом препаратов при терапии ХОБЛ. Исследования, проведенные в последнее время, показали высокую эффективность влияния форадила у больных ХОБЛ на симптомы заболевания, функциональные показатели, качество жизни больных и способность снижать число обострений ХОБЛ. Сочетание формотерола и антихолинергических препаратов может давать дополнительный положительный эффект при терапии больных ХОБЛ. Назначение формотерола при ХОБЛ может быть рекомендовано начиная со 2-й стадии заболевания по GOLD, т.е. больным, имеющим показатели

$ОФВ_1 < 80\%$ от должных значений и $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ [31]. Наибольшая эффективность форадила отмечена при использовании дозы 12 мкг 2 раза в сутки. Терапия форадилом характеризуется высокой безопасностью и хорошей переносимостью, безопасный профиль препарата показан при использовании 10-кратных доз у пожилых и у больных с тяжелым течением ХОБЛ, осложненным сердечными аритмиями и гипоксемией, и у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Пролонгированные β_2 -агонисты: место в терапии обструктивных болезней легких. Consilium Medicum 2001; 3 (3): 114–121.
2. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 255–261.
3. Цой А.Н. Клиническая фармакология форадила (формотерола фумарат). Пульмонология 2002; 1: 101–105.
4. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2-adrenoreceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145–2160.
5. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoreceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569–578.
6. Anderson S.D., Rodwell L.T., Du Toit J. et al. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. Chest 1991; 100: 1254–1260.
7. Appleton S., Smith B., Veale A., Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2): CD001104.
8. Assi K., Chrystyn H. The different resistance of dry powder inhalers (DPIs). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 164: K124.
9. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ibid. 1995; 152: S77–S120.
10. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19: 182–191.
11. Bartow R. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. Drugs 1998; 55 (2): 303–322.
12. 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.
13. 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.
14. Blokhin B.M., Socolovsky A.L., Bensch G. et al. Effect of regular use of formoterol in children with persistent asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl.30): 40s.
15. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. Ibid. (3): 627–632.
16. Bousquet J., Meziane H., Le Gros V., Bourdeix I. Efficacy of formoterol in asthmatic patients sub-optimally controlled with salmeterol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: D60.
17. Bronsky E. Foradil provides rapid and long acting protection against exercise-induced bronchospasm. Ibid. 1997; 155 (4): A964.
18. 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.
19. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. Chest 1998; 114: 411–415.

20. Cazzola M., Matera M.G. Should long-acting β_2 -agonists be considered an alternative first choice option for the treatment of stable COPD? *Respir. Med.* 1999; 93: 227-229.
21. Chew N.Y., Chan H.K. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradile Aerolizer and the Oxis Turbuhaler. *J. Aerosol. Med.* 2001 Winter; 14: 495-501.
22. 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.
23. Condemni J.J. Comparison of the efficacy of formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airway disease: a multicenter, randomized, open-label trial. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1529-1541.
24. Dahl R., Kristufek P., Greefhorst A.P.M. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): 51s.
25. Dahl R., Greefhorst 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.
26. D'Urzo A.D., De Salvo M.C., Ramirez-Rivera A. et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-1356.
27. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 (3): 164-170.
28. Ferrari M., Balestreri F., Baratieri S. et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration* 2000; 67: 510-515.
29. 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.
30. Gabbay M.B., Kane H., Di Benedetto G. A comparison of formoterol and salmeterol dry powders in the treatment of nocturnal asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl.28): 325s.
31. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256-1276.
32. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on www.ginasthma.com
33. Greefhorst A.P.M., Thomson M.H., Byrne A., Till D. The efficacy of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not influenced by concomitant corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl.33): 515s.
34. Häcki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over 5 years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165-174.
35. Johnson M. The β -adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (pt 2): S146-S153.
36. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta2-adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258-270.
37. Jones P.W., Brambilla R., Till D. Quality of life in patients treated with two long-acting β_2 -agonists: Formoterol and Salmeterol. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (suppl.25): 3s.
38. Kottakis J., Woods R., Le Gross V., Della Cioppa G. Клиническая эффективность формотерола при отсутствии эффекта на салметерол. *Пульмонология* 2001; 4: 98-102.
39. Kristufek P., Levine B., Della Cioppa G. et al. Bronchodilatory effects of formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are not influenced by concomitant corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 514s-515s.
40. Lecaillon J.B., Kaiser G., Palmisano M. et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer™. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 131-138.
41. Lim T.K., Ooi S., Lee S.K. The efficacy of formoterol vs salbutamol in emergency room asthma: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl.30): 327s.
42. Lipworth B., Tan S., Devlin M. et al. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am. J. Med.* 1998; 104: 431-438.
43. Lötvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412-416.
44. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (suppl.B): S7-S11.
45. Löfdahl C.G., Chung K.F. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 218-226.
46. Martin R. Nocturnal asthma: mechanistic and clinical implication. In: Holgate S.T., Boushey H.A., Fabri L.M., eds. *Difficult asthma*. London: Martin Dunitz Ltd; 1999. 205-223.
47. Molimard M., Bourcereau J., Le Gros V. et al. French FOR-F01 Study Group. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001; 95: 64-70.
48. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-1108.
49. Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914-920.
50. National asthma education program and prevention program expert panel report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: Md: NHLBI, NIH; 1997.
51. Nielsen K.G., Skov M., Klug B. et al. Flow-dependent effect of formoterol dry-powder inhaled from the Aerolizer. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2105-2109.
52. Palmqvist 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.
53. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 244-249.
54. Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405-1411.
55. Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methylcholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988-992.
56. Postma D.S., Löfdahl C.G., Tattersfield A. et al. Formoterol used on demand improves quality of life in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: A760.
57. Ramsdale E.H., Otis J., Kline P.A. et al. Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled beta2-agonist formoterol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 998-1001.
58. Rosenborg J., Bengtsson T., Larsson P. et al. Relative systemic dose potency and tolerability of inhaled formoterol and salbutamol in healthy subjects and asthmatics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 363-370.
59. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. 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.
60. Rott Z., Bocskei C., Poczi M. et al. Formoterol (Oxis®) has a more favorable therapeutic index ratio than salbutamol pMDI in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5, pt 2): A 643.
61. Sichletidis L., Kottakis J., Marcou S. et al. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53: 185-188.
62. Steffensen I. Inhaled formoterol dry powder in the treatment of patients with reversible obstructive airway disease. A 3-month, placebo-controlled comparison of the efficacy and safety of for-

- moterol and salbutamol, followed by a 12-month trial with formoterol. *Allergy* 1995; 50: 657–663.
63. *Tattersfield A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al.* As needed medication in asthma: randomised trial comparing formoterol, a long acting beta-agonist with terbutaline. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
 64. *Thomson N.C., Angus R., Quebe-Fehling E., Brambilla R.* Efficacy and tolerability of formoterol in elderly patients with reversible obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 562–567.
 65. *Totterman K.J., Huhti L., Sutinen E. et al.* Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler® for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 573–579.
 66. *Turner-Warwick M.* Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 1988; 85: 6–8.
 67. *Vervloet D., Ekstrom T., Pela R. et al.* A 6-month comparison between formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 836–842.
 68. *Wallin A., Sandstrom T., Rosenhall L. et al.* Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993; 48: 611–614.
 69. *Wong B.J., Dolovich J., Ramsdale E.H. et al.* Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1156–1160.

Поступила 25.06.02

© ЯКОВЛЕВ С.В., 2002

УДК 616.24–002–036.17–085.33

С.В.Яковлев

МОКСИФЛОКСАЦИН ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ: ПЕРВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ?

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

К тяжелой внебольничной пневмонии обычно относят случаи заболевания, требующие лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [24]. Данное определение не совсем точно характеризует данное состояние, так как в разных странах имеются различия в критериях госпитализации больных с бронхолегочной патологией в ОРИТ. Нам представляется более точным следующее определение тяжелой внебольничной пневмонии:

Тяжелая внебольничная пневмония — это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведение интенсивной терапии.

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и является наиболее частой причиной смерти среди инфекционных заболеваний. Летальность при внебольничной пневмонии зависит от тяжести заболевания и составляет от менее 1% у амбулаторных больных до 54% у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [26]. Примерно 10% случаев внебольничной пневмонии можно отнести к тяжелым, которые требуют лечения в ОРИТ [9,20].

Выделение больных с тяжелой внебольничной пневмонией в отдельную группу представляется крайне важно, учитывая высокий уровень летальности, наличие, как правило, у пациентов тяжелой фоновой патологии, особенности этиологии заболевания и особые требования к антибактериальной терапии. Сложности антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии могут быть связа-

ны со следующими факторами: высоким уровнем летальности при этом заболевании, особенно при несвоевременном начале адекватной антибактериальной терапии; разнообразием потенциальных этиологических агентов как по их биологическим свойствам (типичные и атипичные), так и по чувствительности к разным антибиотикам; возросшим уровнем резистентности в популяции внебольничных респираторных патогенов.

В практическом плане наиболее важными аспектами тяжелой внебольничной пневмонии являются оценка тяжести пневмонии, особенности этиологии заболевания и подходы к антибактериальной терапии.

Критерии тяжелого течения внебольничной пневмонии

При внебольничной пневмонии крайне важным является быстрая оценка тяжести состояния больных с выделением пациентов, требующих проведения неотложной интенсивной терапии. В настоящее время наибольшее признание клиницистов получила балльная оценка тяжести пневмонии, разработанная группой экспертов (*The Patient Pneumonia Outcomes Research Team — PORT*), позволяющая быстро стратифицировать пациента по тяжести и прогнозу [16]. Данная система балльной оценки тяжести PORT не лишена недостатков, так как необходимость использовать лабораторные показатели делает ее трудновыполнимой в некоторых ситуациях, например в амбулаторной практике. Другими авторами [12,24] предложены более доступные в практической работе критерии тяжести пневмонии.