

Формотерол (Форадил) в лечении бронхиальной астмы

✎ Н.А. Вознесенский

НИИ пульмонологии Росздрава

Формотерол является высокоселективным агонистом β_2 -адренорецепторов с уникальными свойствами. Будучи представителем класса β_2 -агонистов **длительного действия** (ДД), он сочетает в себе преимущества пролонгированных β_2 -агонистов (длительность бронхорасширяющего эффекта до 12 ч) и β_2 -агонистов **короткого действия** (КД), обладающих быстрым началом эффекта. Благодаря такому сочетанию свойств, а также синергизму действия с **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) формотерол широко применяется в лечении бронхообструктивных заболеваний — **бронхиальной астмы** (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

В статье будут рассмотрены данные по формотеролу, полученные в контролируемых клинических исследованиях с использованием препарата Форадил. Форадил выпускается в капсулах по 12 мкг для ингаляций с помощью **порошкового ингалятора** (ПИ) Аэролайзер.

Бронхорасширяющий эффект

Бронхорасширяющий эффект формотерола развивается так же быстро, как у β_2 -агонистов КД (сальбутамола), а по продолжительности и силе не уступает таковому у β_2 -агониста ДД сальметерола.

При регулярном применении β_2 -агонистов ДД может отмечаться некоторое снижение чувствительности к β_2 -агонистам КД. Так, после регулярного приема Форадила в течение 2 нед у больных БА (в усло-

виях острой бронхоконстрикции — тест с метахолином) прирост **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду** (ОФВ₁) под действием сальбутамола был на 29% меньше, чем исходно [1]. Это связано со снижением числа и чувствительности β_2 -рецепторов дыхательных путей [2].

Снижение чувствительности у больных БА к β_2 -агонистам КД более выражено при регулярном использовании сальметерола, чем формотерола (данные перекрестного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования) [3].

Тем не менее при метаанализе исследований по применению Форадила у детей в возрасте 5–12 лет обнаружено, что чувствительность к препарату не снижалась с течением времени (срок наблюдения до 15 мес) [4].

Протективный и противовоспалительный эффекты

Форадил используется не только для регулярной терапии, но и ситуационно для предупреждения бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха.

Протективное действие Форадила и сальметерола в увеличивающихся дозах при провокации метахолином изучалось в двойном слепом перекрестном исследовании [5]. Защитное действие формотерола сильнее возрастало с увеличением дозы (увеличение пороговой дозы метахолина в 4,6 раза после ингаляции максимальной дозы), чем сальметерола (прирост в 2,6 ра-

за). Таким образом, в клиническом испытании Форадил подтвердил свои свойства полного агониста β_2 -рецепторов, в отличие от сальметерола, являющегося их частичным агонистом.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [6] изучалось действие Форадила (24 мкг) на позднюю фазу аллерген-индуцированной астматической реакции у больных БА ($n = 24$). По сравнению с плацебо Форадил оказывал достоверный бронхопротективный эффект. При этом авторам удалось вычленить из этого эффекта компонент, обусловленный прямой бронходилатацией (действием на миоциты бронхов), и компонент, связанный с другими механизмами. Бронхорасширяющее действие Форадила было достоверным в первые 5 ч после провокации, а ослабление поздней фазы реакции на аллерген сохранялось в период от 3 до 32 ч после провокации. Таким образом, бронхопротективный эффект формотерола при контакте с аллергеном обусловлен не только его бронхорасширяющей активностью, но и другими механизмами.

Защитное действие Форадила (12 и 24 мкг) в отношении предупреждения постнагрузочного бронхоспазма изучали в сравнении с плацебо и сальбутамолом [7]. Тест с физической нагрузкой проводили через 15 мин, 4, 8 и 12 ч после ингаляции препаратов. Обе дозы Форадила обладали достоверным защитным действием по сравнению с плацебо во все временные интервалы, а сальбутамол оказывал достоверный защитный эффект только через 15 мин и 4 ч после ингаляции (причем клинически значимым он был лишь через 15 мин). Различий по эффективности между двумя дозами Форадила отмечено не было.

В ряде исследований *in vitro* обнаружены противовоспалительные свойства формотерола. Влияние формотерола на маркеры аллергического воспаления в дыхательных путях продемонстрировано и в нескольких клинических исследованиях у больных БА.

Так, после 4–8 нед лечения Форадилом отмечено снижение содержания эозинофилов и экспрессии ядерного фактора κB в материале биопсии стенки бронха [8].

Длительное применение Форадила при БА

Эффективность и безопасность Форадила (12 или 24 мкг 2 раза в сутки) в сравнении с сальбутамолом (180 мкг 4 раза в сутки) и плацебо изучали при легкой/среднетяжелой БА у пациентов в возрасте 12–75 лет ($n = 554$) [9]. Это многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование длилось 12 нед. Обе дозы Форадила достоверно превосходили плацебо и сальбутамол по бронхорасширяющему эффекту во всех контрольных точках, а также по влиянию на другие показатели функции внешнего дыхания и клинические параметры. Лечение Форадилом и сальбутамолом было хорошо переносимым.

У пациентов, получающих ИГКС, ежедневный прием Форадила дважды в день в течение 6 мес обеспечивал лучший контроль БА (по бронхиальной гиперреактивности, ОФВ_1 , симптомам и потребности в β_2 -агонистах КД), чем ежедневный прием сальбутамола (4 раза в день) или его использование по потребности [10]. После незначительного уменьшения бронходилатационного и бронхопротективного эффекта во всех группах вскоре после начала лечения дальнейшего снижения эффективности не наблюдалось. Не отмечено и феномена “рикошета” после отмены β_2 -агонистов.

Эффективность терапии Форадилом (12 мкг 2 раза в сутки) или сальбутамолом по потребности на протяжении 3 мес у больных среднетяжелой БА ($n = 259$), получающих ИГКС, сравнивали в открытом рандомизированном исследовании реальной практики [11]. Лечение Форадилом привело к достоверно большему приросту ОФВ_1 и пиковой скорости выдоха (ПСВ),

сильнее уменьшило выраженность симптомов БА, чем в группе сальбутамола, снизилось на 2/3 потребность в приеме бронходилататоров. Доля дней и ночей, свободных от симптомов, у получавших Форадил пациентов увеличилась на 20 и 33%.

У пациентов с тяжелой БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС или системными глюкокортикостероидами (ГКС), Форадил (12 мкг 2 раза в сутки) оказался равным по эффективности сальметеролу (50 мкг 2 раза в сутки) [12].

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании у получающих ИГКС больных БА ($n = 528$) изучали эффективность регулярной терапии Форадиллом (12 мкг 2 раза в сутки) или сальметеролом (50 мкг 2 раза в сутки). В течение 6 мес лечения у пациентов в группе Форадила оказалось достоверно больше дней, свободных от симптомов, и меньше потребность в использовании β_2 -агонистов КД [13].

В крупное ($n = 6239$) многоцентровое открытое исследование [14] включались больные с недостаточным контролем БА, исходно получавшие ИГКС и сальбутамол по потребности (часть из них — в сочетании с сальметеролом 50 мкг 2 раза в сутки). Из числа этих пациентов 2/3 был назначен Форадил (12 мкг 2 раза в сутки) — вместо сальметерола или в дополнение к сальбутамолу по потребности. Лечение Форадиллом через 4 нед привело к достоверному увеличению ПСВ и улучшению клинических симптомов по сравнению как с группой сальбутамола, так и группой сальметерола.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациентам с недостаточным контролем БА, исходно получавшим 500 мкг/сут беклометазона дипропионата, к лечению добавляли Форадил (12 мкг 2 раза в сутки) или удваивали дозу ИГКС [15]. В группе Форадила через 12 нед лечения ПСВ была достоверно выше, чем в группе только ИГКС, при этом увеличение дозы беклометазона дипропионата до

1000 мкг/сут сопровождалось достоверным подавлением секреции эндогенного кортизола. Таким образом, добавление Форадила к лечению ИГКС более эффективно, чем увеличение их дозы, и позволяет избежать подавления функции надпочечников.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние формотерола (Форадил 24 или 48 мкг/сут) на ОФВ₁ и симптомы у детей 5–12 лет ($n = 518$) с БА, недостаточно контролируемой базисной терапией [16]. Лечение проводилось в течение 1 года. По сравнению с плацебо прием Форадила привел к увеличению ОФВ₁ и ПСВ, а также к уменьшению выраженности ночных симптомов.

В метаанализах библиотеки Cochrane [17, 18] обобщены данные клинических исследований с позиций медицины, основанной на доказательствах. При регулярной терапии БА β_2 -агонисты ДД (формотерол и сальметерол) обладали преимуществом перед β_2 -агонистами КД по влиянию на дневные и ночные симптомы, ПСВ и потребность в ситуационных бронходилататорах. Различий по частоте обострений БА не было обнаружено, хотя большинство исследований были недостаточно продолжительными для выявления таких различий [17]. В другом метаанализе оценивали сравнительную эффективность и безопасность при БА добавления к регулярной терапии ИГКС β_2 -агонистов ДД или увеличения в 2 раза дозы ИГКС. Не было выявлено достоверных различий по частоте обострений, требовавших назначения системных ГКС, хотя риск выбытия из исследования из-за ухудшения контроля БА был меньше при комбинированной терапии (ИГКС + β_2 -агонисты ДД). По влиянию на функцию внешнего дыхания, потребность в ситуационных бронходилататорах и симптомы БА комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией высокими дозами ИГКС [18].

Безопасность Форадила

Безопасность и хорошая переносимость различных режимов назначения Форадила показана в большинстве клинических исследований. Высокие дозы Форадила (36 мкг 3 раза в сутки через Аэролайзер) приводили к увеличению содержания в крови глюкозы и снижению — калия, а также к небольшому удлинению интервала QT, но ни у одного пациента эти изменения не были клинически значимыми [19].

При метаанализе 3 исследований был сделан предостерегающий вывод о том, что лечение высокими дозами формотерола (48 мкг/сут) может быть ассоциировано с повышенным риском тяжелых обострений БА [20]. Однако в других крупных многоцентровых исследованиях это положение не подтвердилось.

В крупном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [21] изучалась частота обострений БА у пациентов (n = 2085), получавших в течение 16 нед одну из 4 схем терапии: Форадил по 24 мкг 2 раза в сутки; Форадил по 12 мкг 2 раза в сутки; Форадил по 12 мкг 2 раза в сутки и дополнительные дозы 12 мкг по потребности (не более 2 доз за сутки); плацебо. Частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС, составила соответственно 6,3; 5,9; 4,4 и 8,8%, при этом гибкая схема назначения Форадила привела к достоверному снижению риска обострений по сравнению с группой плацебо. Таким образом, регулярный прием Форадила не увеличивает риск обострений БА.

Этот факт подтверждается и метаанализом библиотеки Cochrane [22]. По сравнению с плацебо добавление β_2 -агонистов ДД к регулярной терапии ИГКС (как низкими, так и высокими дозами) достоверно снижало риск обострений БА, требующих назначения системных ГКС. β_2 -агонисты ДД также улучшали функцию внешнего дыхания, симптоматику и уменьшали потребность в β_2 -агонистах КД. Сравнимые

группы не различались по частоте серьезных нежелательных явлений и частоте выбытия из исследования, что служит косвенным подтверждением безопасности применения β_2 -агонистов ДД.

Заключение

Контролируемые клинические исследования, обладающие высоким уровнем доказательности, подтверждают эффективность и безопасность Форадила в лечении БА. Форадил оказывает быстрый и длительный бронхорасширяющий эффект, обеспечивает длительную бронхопротекцию (предупреждает бронхоспазм, связанный с физической нагрузкой и другими триггерами), вероятно, обладает противовоспалительным действием. Благодаря этим свойствам Форадил широко используется при БА в комбинации с ИГКС, что позволяет улучшить контроль заболевания, использовать меньшие дозы ИГКС и снизить риск вызываемых ими нежелательных явлений.

Список литературы

1. Jones S.L., Cowan J.O., Flannery E.M. et al. Reversing acute bronchoconstriction in asthma: the effect of bronchodilator tolerance after treatment with formoterol // Eur. Respir. J. 2001. V. 17. № 3. P. 368–373.
2. Aziz I., Lipworth B.J. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and beta2-adrenoceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. // Chest. 1999. V. 115. № 3. P. 623–628.
3. van Veen A., Weller F.R., Wierenga E.A. et al. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting beta2-agonists // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16. № 3. P. 153–161.
4. Pearlman D.S., Kottakis J., Till D. et al. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer) results from long-term clinical trials in children // Curr. Med. Res. Opin. 2002. V. 18. № 8. P. 445–455.
5. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol

- and salmeterol in asthmatic patients // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 160. № 1. P. 244–249.
6. Brusasco V., Crimi E., Gherson G. et al. Actions other than smooth muscle relaxation play a role in the protective effects of formoterol on the allergen-induced late asthmatic reaction // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002. V. 15. № 4. P. 399–406.
 7. Bronsky E.A., Yegen U., Yeh C.M. et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. V. 89. № 4. P. 407–412.
 8. Wilson S.J., Wallin A., Della-Cioppa G. et al. Effects of budesonide and formoterol on NF-kappaB, adhesion molecules, and cytokines in asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. № 6. P. 1047–1052.
 9. Pleskow W., LaForce C.F., Yegen U. et al. Formoterol delivered via the dry powder Aerolizer inhaler versus albuterol MDI and placebo in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind, double-dummy trial // *J. Asthma.* 2003. V. 40. № 5. P. 505–514.
 10. 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. V. 103. № 3. Pt. 1. P. 427–435.
 11. Molimard M., Bourcureau J., Le Gros V. et al. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma // *Respir. Med.* 2001. V. 95. № 1. P. 64–70.
 12. Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma // *Chest.* 2002. V. 121. № 5. P. 1401–1406.
 13. 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. V. 23. № 9. P. 1529–1541.
 14. Brambilla C., Le Gros V., Bourdeix I.V. Efficacy of Foradil in Asthma (EFORA) French Study Group. Formoterol 12 microg BID administered via single-dose dry powder inhaler in adults with asthma suboptimally controlled with salmeterol or on-demand salbutamol: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study // *Clin. Ther.* 2003. V. 25. № 7. P. 2022–2036.
 15. Mitchell C., Jenkins C., Scicchitano R. et al. Formoterol (Foradil) and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003. V. 16. № 5. P. 299–306.
 16. Bensch G., Berger W.E., Blokhin B.M. et al. International Study Group on Foradil Evaluation in Pediatric Asthma. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. V. 89. № 2. P. 180–190.
 17. Walters E.H., Walters J.A., Gibson P.W. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. V. 4. CD003901.
 18. Greenstone I.R., Ni Chroinin M.N., Masse V. et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 4. CD005533.
 19. Kruse M., Rosenkranz B., Dobson C. et al. Safety and tolerability of high-dose formoterol (Aerolizer) and salbutamol (pMDI) in patients with mild/moderate, persistent asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 18. № 3. P. 229–234.
 20. Mann M., Chowdhury B., Sullivan E. et al. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol // *Chest.* 2003. V. 124. № 1. P. 70–74.
 21. Wolfe J., Laforce C., Friedman B. et al. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo // *Chest.* 2006. V. 129. № 1. P. 27–38.
 22. Ni Chroinin M., Greenstone I.R., Danish A. et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 4. CD005535.