

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМОТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения.

ХОЗЛ является хроническим заболеванием, требующим внимательного контроля и длительного ежедневного приема бронхорасширяющих лекарственных препаратов. Согласно современным международным рекомендациям GOLD,  $\beta_2$ -агонист формотерол назначается начиная со средней степени тяжести ХОЗЛ в качестве постоянной (базисной) терапии. Формотерол обладает длительным бронхорасширяющим эффектом (до 12 ч), причем его действие начинается столь же быстро, как и у  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (в течение 1–3 мин). Клинические исследования и многолетний опыт практического использования формотерола продемонстрировали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата у пациентов с ХОЗЛ, включая лиц пожилого возраста.

По данным эпидемиологических исследований, лишь небольшая часть больных ХОЗЛ получает адекватное лечение. Во многом это объясняется низкой осведомленностью пациентов о своем заболевании, а также нежеланием или неготовностью следовать назначениям врача, т.е. недостаточно эффективным сотрудничеством между пациентом и врачом.

С целью изучения эффективности, переносимости и безопасности применения формотерола в лечении больных ХОЗЛ проведено проспективное наблюдательное неконтролируемое многоцентровое исследование с участием 236 врачей из Российской Федерации (пульмонологов и терапевтов), которые постоянно осуществляют лечение пациентов с ХОЗЛ в своей обычной практике. В каждом центре было включено в среднем 5 пациентов. Период наблюдения составлял 6 мес, за это время пациенты посещали врача 3 раза (исходно, через 3 и 6 мес).

Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии больных ХОЗЛ составляла 12–24 мкг 2 раза в сутки. Схему лечения и дозу препарата выбирал лечащий врач с учетом тяжести заболевания.

### *Критерии включения пациентов:*

- установленный диагноз ХОЗЛ II–IV стадии;
- возраст старше 45 лет;
- стаж курения не менее 10 пачек-лет (в том числе ранее курившие пациенты);
- подписанное согласие на сбор и анонимное предоставление медицинских данных спонсору исследования.

### *Критерии исключения пациентов:*

- обострение ХОЗЛ на момент включения в исследование;
- бронхиальная астма;

• прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) на момент включения в исследование или в течение 1 мес до этого;

- терапия ингаляционными ГКС (ИГКС);
- признаки активной респираторной инфекции в течение 1 мес до включения в исследование;
- применение формотерола или салметерола (в том числе в составе комбинированных препаратов) на момент включения в исследование;
- повышенная чувствительность к формотеролу;
- потребность в длительной кислородотерапии;
- длительность скорректированного интервала QT на ЭКГ >0,44 с.

Эффективность проводимой терапии формотеролом оценивалась по динамике объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), переносимости физических нагрузок (тест с 6-минутной ходьбой), потребности в ингаляциях бронходилататоров короткого действия (КД) и частоте обострений. Также учитывались качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, приверженность пациентов проводимому лечению на протяжении 6 мес и субъективная оценка эффективности терапии пациентом и врачом-исследователем.

У всех больных за период 6 мес до начала исследования и на фоне терапии формотеролом был проведен анализ различных видов обострений ХОЗЛ:

- леченных амбулаторно;
- потребовавших госпитализации;
- потребовавших вызова скорой помощи;
- потребовавших приема ГКС внутрь;
- потребовавших назначения антибиотиков.

Оценка связанного со здоровьем КЖ проводилась по вопроснику EuroQol five-dimension questionnaire (EQ-5D), состоящему из 5 показателей: мобильность, уход за собой, привычная повседневная активность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. Максимальное значение обобщенной оценки КЖ по вопроснику EQ-5D, соответствующее полному здоровью, равно 1. Кроме того, опрашиваемые оценивали свое состояние здоровья по визуальной аналоговой шкале (наилучшему состоянию здоровья соответствовало 100 баллов, а наихудшему — 0).

Перед началом и в конце теста с 6-минутной ходьбой измерялась одышка по шкале Борга, насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии и пульс.

При оценке безопасности использовались следующие критерии.

Нежелательным явлением (НЯ) называлось любое неблагоприятное медицинское событие (симптом, изменение лабораторных показателей, синдром или заболевание), которое случилось с получавшим исследуемый препарат пациентом и было связано с приемом препарата во времени (но не обязательно вызванное препаратом). Для каждого зарегистрированного НЯ указывалась степень его тяжести/интенсивности (слабая, умеренная, тяжелая) и предпринятые для его коррекции действия. НЯ считалось серьезным, если оно:

- привело к летальному исходу или угрожало жизни пациента;
- повлекло за собой госпитализацию или удлинение сроков госпитализации;
- привело к стойкой или длительной нетрудоспособности;
- являлось клинически значимым, представляло угрозу для здоровья пациента и могло потребовать медицинского вмешательства для предотвращения исходов, перечисленных выше.

### Результаты исследования

В исследовании приняло участие 1603 пациента с ХОЗЛ, наблюдавшихся у 236 врачей. Исследование завершили в соответствии с протоколом 1596 пациентов (99,6 %).

Распределение пациентов по стадиям ХОЗЛ было следующим: стадия II — 1011 человек (63,3 %), стадия III — 535 (33,5 %), стадия IV — 52 (3,3 %).

До начала исследования пациенты получали следующие препараты: ипратропий/фенотерол — 22,3 %; N-ацетилцистеин — 12,5 %; амброксол — 11,4 %; сальбутамол — 8,2 %; фенотерол — 6,6 %; ипратропий — 6,6 %; теофиллины — 4,6 %; тиотропий — 1,9 %; формотерол — 0,8 %. Практически все больные исходно использовали ингаляционные бронходилататоры КД каждый день, средняя частота их применения на момент начала исследования составляла  $19,4 \pm 17,6$  раза в неделю (медиана — 14, диапазон — от 0 до 140 раз в неделю).

На фоне использования формотерола произошло достоверное уменьшение доли пациентов, принимавших в период обострения антибиотики и муколитические препараты, по сравнению с 6-месячным периодом до включения в исследование ( $p < 0,001$ ). Изменение доли пациентов, принимавших ИГКС (12 %), не было статистически значимым ( $p = 0,73$ ).

Из 1603 включенных в исследование пациентов в конце исследования прием формотерола продолжили 1498 пациентов (93,5 %), что свидетельствует о высокой приверженности лечению.

По сравнению с исходным уровнем прирост ОФВ<sub>1</sub> на втором визите составил  $14,5 \pm 14,7$  % ( $p < 0,001$ ), а на третьем визите —  $23,3 \pm 21,7$  % ( $p < 0,001$ ).

В результате применения формотерола у больных ХОЗЛ наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение дистанции, пройденной за 6 мин: от  $286 \pm 140$  м исходно до  $327 \pm 152$  м через 3 мес и до  $360 \pm 167$  м через 6 мес.

На фоне терапии формотеролом у пациентов было отмечено значительное и достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение средней частоты использования бронходилататоров КД: от  $19,4 \pm 17,6$  раза в неделю исходно до  $7,4 \pm 8,8$  раза в неделю через 3 мес и до  $5,6 \pm 7,1$  раза в неделю через 6 мес (рис. 1).

Частота различных типов обострений ХОЗЛ исходно была относительно небольшой (медиана 0 или 1), однако за 6 мес терапии формотеролом все типы обострений возникали достоверно реже.

До начала исследования только 6,6 % пациентов оценивали свою текущую терапию как эффективную, 63,3 % — хотели бы, чтобы она была более эффективной,

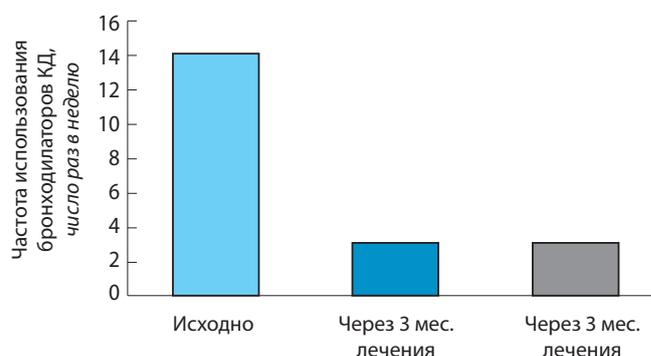


Рис. 1. Частота использования бронходилататоров КД (медиана) на фоне лечения формотеролом

а 29,1 % — считали ее неэффективной. Через 6 мес применения формотерола 93,3 % пациентов сочли терапию в период исследования более эффективной и отметили улучшение своего состояния, не заметили изменений 5,4 % пациентов, а 3 пациента (0,2 %) заявили об ухудшении. Оценка эффективности терапии лечащими врачами представлена на рис. 2.

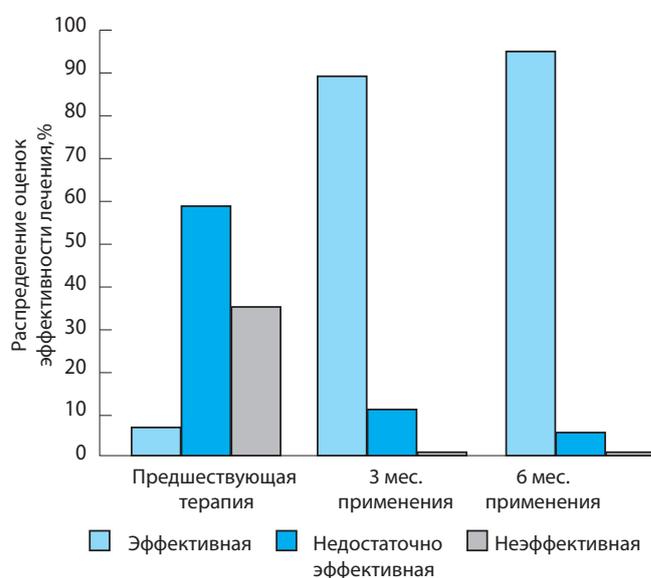


Рис. 2. Оценка врачами эффективности терапии до начала исследования и при применении формотерола

Оценки КЖ по визуальной аналоговой шкале также достоверно улучшились по сравнению с исходными значениями (от  $51,3 \pm 17,7$  до  $75,2 \pm 15,5$  %,  $p < 0,001$ ).

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Среди всех зарегистрированных НЯ тяжелыми были признаны 3 случая (гипертонический криз у двух пациентов и острый гастрит), 40 расценивались как НЯ средней тяжести и 53 — как легкие. Ни одно НЯ не было признано серьезным.

### Обсуждение

В проведенном исследовании терапия формотеролом в течение 6 мес у больных ХОЗЛ привела к значительному улучшению функциональных показателей, физической работоспособности и качества жизни, а также к уменьшению потребности в бронходилататорах КД и

числа обострений захворювання. Данне дослідження являється на сьогоднішній день самим крупним із всіх досліджень, присвячених ефективності формотерола у больних ХОЗЛ (в дослідженні прийняли участь більше 1600 больних). В отличие от других работ, большинство (63 %) пациентов, принявших участие в данном исследовании, имели среднетяжелую стадию ХОЗЛ. Еще одной особенностью данной группы явилась низкая частота использования пациентами бронходилататоров длительного действия до включения в исследование (2,7 %).

Бронходилатирующий эффект формотерола у больнх ХОЗЛ был показан во многих клинических исследованиях: выраженность его эффекта сравнима с  $\beta_2$ -агонистами КД, однако по продолжительности эффекта формотерол значительно их превосходит. Формотерол в дозах 6, 12 и 24 мкг приводил к повышению удельной проводимости дыхательных путей через 3 мин после ингаляции на 18, 48 и 49 % соответственно, причем достоверный бронхолитический эффект сохранялся около 10 ч при использовании дозы 6 мкг и более 12 ч — при использовании доз 12 и 24 мкг. В нескольких долгосрочных клинических исследованиях были получены данные, что в отличие от  $\beta_2$ -агонистов КД величина и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола не уменьшаются при регулярном длительном приеме препарата.

Интересно также отметить, что по результатам двух крупных проспективных исследований формотерола улучшение ОФВ<sub>1</sub> и клинических симптомов наблюдается в равной степени у больнх ХОЗЛ с обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией.

У больнх ХОЗЛ бронхорасширяющие препараты, кроме улучшения показателей бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub>), приводят к коррекции другого важного патофизиологического нарушения — легочной гиперинфляции (повышенной воздушности легких). Именно легочная гиперинфляция служит одной из основных причин одышки и снижения физической работоспособности у больнх ХОЗЛ. Снижение легочной гиперинфляции у пациентов с ХОЗЛ при терапии формотеролом было продемонстрировано как в условиях покоя, так и во время выполнения физической нагрузки. Отмеченное в данном исследовании достоверное увеличение дистанции, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой, а также значительное сокращение частоты использования бронходилататоров КД отражают уменьшение легочной гиперинфляции и одышки на фоне терапии формотеролом.

В данном исследовании отмечено значительное уменьшение частоты всех типов обострений ХОЗЛ по сравнению с исходным уровнем. За 6 мес терапии формотеролом число госпитализаций уменьшилось в среднем на 84 %, "амбулаторных" обострений — на 49 %, вызовов скорой помощи — на 74 %, курсов системных ГКС и антибиотиков — на 68 и 76 % соответственно. Эти данные подтверждают результаты других работ, в которых терапия формотеролом привела к достоверному

уменьшению числа обострений ХОЗЛ по сравнению с терапией ипратропиумом, теофиллином и плацебо. Уменьшение частоты обострений ХОЗЛ на фоне приема формотерола может быть связано с положительными изменениями биомеханики дыхания, а также с возможными небронхолитическими эффектами формотерола (среди которых, например, торможение миграции, адгезии и активации нейтрофилов, уменьшение экссудации плазмы в просвет бронхов, защита бронхиального эпителия от бактериальных токсинов).

Для оценки КЖ исследователи использовали два инструмента — вопросник ЕО-5Э и визуальную аналоговую шкалу, и оба они продемонстрировали достоверное и клинически значимое улучшение связанного со здоровьем КЖ у больнх ХОЗЛ. Значительное улучшение КЖ больнх было отмечено по всем показателям вопросника ЕО-5Э: мобильность, уход за собой, привычная повседневная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Подобные эффекты терапии формотеролом у больнх ХОЗЛ были показаны в ранее проведенных исследованиях, где для оценки КЖ использовался респираторный вопросник клиники св. Георгия. Лечение формотеролом в течение 3 мес сопровождалось статистически и клинически значимым улучшением КЖ по сравнению с терапией ипратропиумом, а также по сравнению с терапией теофиллином (применение в течение 12 мес).

К достоинствам терапии формотеролом можно отнести высокую приверженность пациентов лечению (к концу исследования 93,4 % больнх продолжали терапию), а также высокую оценку эффективности терапии большинством больнх и их лечащих врачей.

Помимо высокой эффективности проведенное исследование продемонстрировало хороший профиль безопасности длительной терапии формотеролом у больнх ХОЗЛ. Нежелательные явления были отмечены лишь у 5 % больнх, причем только 3 случая НЯ были признаны тяжелыми. В других работах были получены сходные результаты. Например, в исследовании Dahl R. et al. терапия формотеролом у больнх ХОЗЛ сопровождалась изменениями на ЭКГ в 1,3–1,6 % случаев, что не отличалось от группы плацебо (1,1 %), а гипокалиемия наблюдалась у 0,7–1,2 % пациентов (на фоне приема плацебо — у 1,4 %).

### Заклучение

Терапия формотеролом у больнх ХОЗЛ приводит к улучшению функциональных показателей, повышению физической работоспособности, снижению частоты использования бронходилататоров КД по потребности, уменьшению числа обострений заболевания и улучшению качества жизни. Кроме того, на фоне назначения формотерола отмечена высокая приверженность пациентов лечению. Терапия формотеролом хорошо переносится больными ХОЗЛ, нежелательные явления развиваются редко.

*(По материалам статьи А. Г. Чучалина и соавт. — Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2010. — № 1. — С. 25–30)*