

Эффективность и безопасность формотерола в лечении бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская, М.О. Потапова

β_2 -агонисты занимают одно из центральных мест в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время в клинике широко используются такие селективные β_2 -агонисты короткого действия (КД), как сальбутамол, фенотерол, тербуталин, а также β_2 -агонисты длительного действия (ДД) – формотерол, сальметерол и сальбутамол гемисукцинат.

Препараты применяются перорально, ингаляционно, а также парентерально. Однако в пульмонологической практике наиболее распространенным и эффективным является ингаляционный путь доставки препарата. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах.

Механизмы действия β_2 -агонистов

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа представлены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени.

При взаимодействии с молекулой β_2 -агониста рецептор изменяет свою конформацию, что приводит к увели-

чению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, активации протеинкиназы А и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция. Результатом становится расслабление миоцитов бронхов (надо отметить, что количество β_2 -адренорецепторов увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов).

β_2 -агонисты обладают следующим спектром действия на бронхолегочную систему:

- бронходилатация (воздействие на β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
- антиаллергический эффект (некоторая стабилизация мембран тучных клеток и подавление аллерген-индуцированного высвобождения гистамина);
- активизация мерцательного эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшение синтеза лейкотриенов;
- снижение проницаемости капилляров.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами ДД (в частности, формотеролом), эффектов глюкокортикостероидов.

Различия между β_2 -агонистами

Согласно микрокинетической диффузионной теории G.P. Anderson, быстрота начала и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами.

Сальбутамол благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности через 1–5 мин после ингаляции взаимодействует с рецептором через водную фазу. Этим объясняется быстрое начало действия, но его про-

должительность не превышает 4–6 ч из-за быстрого вымывания из зоны рецептора.

Сальметерол имеет длинную молекулу, по липофильности он в 10000 раз превосходит сальбутамол. Сальметерол быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин).

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором: его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда затем постепенно выделяется для взаимодействия с активным участком рецептора. Благодаря этому продолжительность действия формотерола достигает 12 ч.

Сальметерол и сальбутамол являются **частичными агонистами** β_2 -адренорецепторов, не обладая способностью полностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов (эффект составляет около 65% от максимально возможного). Формотерол проявляет свойства **полного агониста** β_2 -рецепторов, т.е. способен вызывать более полное расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов (эффект более 80%), обладает более высокой аффинностью к рецептору и большей внутренней активностью. Возможно, что данные различия по фармакологическим свойствам у сравниваемых препаратов объясняют, почему некоторые больные недостаточно отвечают на терапию сальметеролом, но сохраняют ответ на формотерол.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

Марина Олеговна Потапова – врач ФГУ “Больница с поликлиникой” Управления делами Президента РФ, Москва.

Кроме того, у формотерола отмечен **дозозависимый эффект** – при увеличении дозы происходит более выраженная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного применения позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать **формотерол в качестве бронходилататора по потребности** (для купирования приступов). Сальметерол следует использовать в дозах не выше 100 мкг, так как дальнейшее увеличение дозы не дает выраженного бронходилатирующего эффекта.

Профиль безопасности β_2 -агонистов

Хотя β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может приводить к **нежелательным эффектам** (НЭ) со стороны других органов и систем, где также локализируются β -рецепторы.

Повышенная стимуляция β -рецепторов сердца может вызвать ишемию миокарда, тахикардию и другие нарушения ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического артериального давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к удлинению интервала QT на ЭКГ, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти НЭ характерны для всех β_2 -агонистов (как ДД, так и КД), но они встречаются достаточно редко.

Поскольку больные БА, а особенно ХОБЛ, часто имеют сопутствующую патологию других органов и систем, то **контроль безопасности** β_2 -агонистов должен включать анализ данных ЭКГ (в первую очередь, интервала QT), а также уровень калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов, которые превышают

рекомендованные дозы β_2 -агонистов или используют их бесконтрольно.

Лекарственные взаимодействия формотерола:

- характерные для β_2 -агонистов НЭ могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками;
- β -блокаторы могут ослаблять действие формотерола;
- метилксантины, глюкокортикостероиды, петлевые и тиазидные диуретики могут усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата;
- ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты могут способствовать сердечно-сосудистым НЭ формотерола;
- сочетание с применением хинидина, сердечных гликозидов, дизопирамида, прокаинамида, фенотиазинов, антигистаминных препаратов, трициклических антидепрессантов может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска желудочковых аритмий.

Место формотерола в лечении БА

Формотерола фумарат – это мощный β_2 -агонист 12-часового действия.

Для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой селективностью к β_2 -рецепторам, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- большая продолжительность эффекта (12 ч);
- отсутствие отрицательного влияния на эффекты β_2 -агонистов КД при сочетанном приеме;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Комбинированная терапия

Хотя ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой терапии БА, они не всегда позволяют полностью контролировать ее прояв-

ления. **Комбинация ИГКС с β_2 -агонистом ДД** позволила повысить эффективность лечения при использовании более низких доз ИГКС. Можно комбинировать различные ИГКС с различными β_2 -агонистами ДД, так как этот эффект присущ всем препаратам этих классов.

Появление **комбинированных препаратов**, сочетающих в одном ингаляторе ИГКС и β_2 -агонист ДД (симбикорт – сочетание будесонида и формотерола; серетид – сочетание флутиказона пропионата и сальметерола), стало отражением эволюции взглядов на терапию БА. Контролируемые исследования показали, что введение ИГКС и β_2 -агонистов ДД в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное введение каждого из них. У пациентов, получающих комбинированную терапию, было показано снижение количества обострений и значимое улучшение качества жизни. Кроме того, соединение двух препаратов в одном ингаляторе облегчает пациенту выполнение назначений врача и улучшает комплайнс.

ИГКС и β_2 -агонисты ДД следует рассматривать как синергисты, что обусловлено их комплементарным действием на молекулярном и рецепторном уровнях. ИГКС увеличивают экспрессию β -рецепторов и повышают их активность. β -рецепторы, в свою очередь, при стимуляции β_2 -агонистами ДД запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, которые способствуют образованию активного комплекса глюкокортикостероида с рецептором под действием меньших доз ИГКС и увеличивают транслокацию этого комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени. Это приводит к противовоспалительным эффектам ИГКС, а также вновь к повышению синтеза β -рецепторов.

Применение формотерола по потребности

В связи с быстрым началом действия и высокой эффективностью большой интерес представляет возможность использовать **формотерол в**

качестве препарата для облегчения симптомов БА по потребности. Формотерол – уникальный β_2 -агонист, являющийся одновременно пролонгированным препаратом и препаратом с быстрым началом действия. Но длительное время безопасность применения формотерола для облегчения симптомов вызвала определенные сомнения, что потребовало проведения дополнительных исследований эффективности и безопасности формотерола в этом качестве.

Tattersfield A.E. et al. были опубликованы данные 3-месячного двойного слепого рандомизированного исследования тербуталина и формотерола у 362 пациентов, получающих терапию ИГКС. Были продемонстрированы сравнимые эффективность и безопасность тербуталина и формотерола в качестве препарата для облегчения симптомов. При этом терапия формотеролом была связана с меньшим числом обострений и большим периодом времени до первого обострения.

В двойном слепом рандомизированном исследовании Ind et al. сравнивали безопасность применения по потребности формотерола (разовая доза 4,5 мкг) и тербуталина (500 мкг) на протяжении 12 нед. В исследовании участвовали 357 пациентов со средне-тяжелой БА, у которых сохранялись симптомы на фоне приема ИГКС и регулярной терапии формотеролом по 9 мкг 2 раза в день. Тербуталин и формотерол продемонстрировали равные показатели безопасности при отсутствии значимых различий по числу тяжелых обострений. Авторы пришли к заключению, что формотерол может заменить β_2 -агонисты КД в качестве препарата для облегчения симптомов.

Тем не менее необходимо было подтвердить **безопасность применения формотерола по потребности в условиях реальной жизни**. С этой целью Pauwels R.A. et al. было проведено широкомасштабное международное 6-месячное открытое рандомизированное сравнительное исследование

формотерола 4,5 мкг и сальбутамола 200 мкг в реальных условиях. В него было включено 18 124 пациента из 24 стран – дети и взрослые с различной степенью тяжести БА и на фоне различной поддерживающей терапии. Поскольку основной целью исследования была оценка безопасности и для максимального приближения к реальным клиническим условиям исследование было открытым, а для сравнения с формотеролом разрешалось применение сальбутамола в наиболее часто используемом в данной стране ингаляторе. Первичными показателями безопасности были: все НЭ, серьезные НЭ и НЭ, приведшие к преждевременному прекращению исследования. Первичным показателем эффективности был период времени до первого обострения. Данные исследования не выявили различий между группами в показателях безопасности. При этом формотерол по сравнению с сальбутамолом улучшал контроль симптомов БА и сокращал число обострений у пациентов с любой тяжестью течения БА (от интермиттирующей до тяжелой), независимо от возраста пациентов (с 6-летнего и до пожилого возраста), на фоне комбинированной терапии (ИГКС + β_2 -агонист ДД) или другого лечения. Это означает, что пациенты могут использовать для облегчения симптомов тот же ингалятор с формотеролом, что и для базисной терапии.

Время до первого обострения БА в группе формотерола значимо превышало показатели группы сальбутамола. Большинство пациентов к моменту окончания исследования получали исходную поддерживающую терапию, при этом уменьшение объема терапии чаще отмечалось в группе формотерола. Частота использования препарата для облегчения симптомов также была меньше в группе формотерола. Таким образом, в условиях реальной жизни использование формотерола в качестве препарата для облегчения симптомов улучшает контроль симп-

томов и уменьшает число обострений БА, не увеличивая риск НЭ.

Хороший профиль безопасности и быстрое начало действия допускают применение формотерола при БА по потребности для облегчения симптомов. То есть формотерол может быть единственным бронходилататором, необходимым больному в любой ситуации – и для регулярной терапии, и для купирования приступа.

В настоящее время единственным бронходилататором длительного действия, зарегистрированным в ряде стран (включая Россию) для применения по потребности, является **Оксис Турбухалер** в дозе 4,5 мкг. Таким образом, формотерол (Оксис Турбухалер) может применяться как для базисной терапии, так и по потребности для облегчения симптомов.

Рекомендуемая литература

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
- Anderson G.P. // Life Sci. 1993. V. 52. № 26. P. 2145.
- Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
- Cazzola M. et al. // Chest. 1998. V. 114. № 2. P. 411.
- Dahl R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778.
- Ind P.W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 859.
- Jenkins C. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 723.
- Molimard M. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. P. 583.
- O'Connor B.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. № 17. P. 1204.
- Palmqvist M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 244.
- Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 787.
- Politek M.J. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 13. P. 988.
- Tattersfield A.E. et al. // Lancet. 2001. V. 357. P. 257. ●