

Фармакодинамика и нежелательные эффекты ингаляционных β_2 -агонистов*

Н.Б. Лазарева, А.И. Карлов, А.Г. Абросимов, В.В. Архипов

Роль полиморфизмов β_2 -адренорецепторов

Терапевтические эффекты β_2 -агонистов реализуются через взаимодействие с трансмембранными **β_2 -адренорецепторами** (АР). Рецептор представляет собой полипептидную цепочку из нескольких сотен аминокислотных остатков. Структура, отвечающая за взаимодействие с β -агонистом, располагается на наружной поверхности клетки. Внутри клетки рецепторы связаны с регуляторными G-протеинами различных типов. G-протеины взаимодействуют с аденилатциклазой, которая отвечает за синтез вторичного посредника – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Мутации, приводящие к появлению **однонуклеотидных полиморфизмов структуры β_2 -АР**, теоретически могут влиять на эффективность и безопасность β_2 -агонистов. В настоящее время выявлены и описаны 9 однонуклеотидных полиморфизмов β_2 -АР. В 5 из них мутации приводят к синонимичным заменам и не влияют на структуру рецептора, а в остальных 4 случаях полиморфизм обуславливает замены аминокислот в положениях 16 (Arg/Gly), 27 (Gln/Glu), 34 (Val/Met) и 164 (Thr/Ile). Частота отдельных полиморфизмов β_2 -АР приведена в таблице.

Все известные полиморфизмы не затрагивают непосредственно активную область β_2 -АР, отвечающую за контакт с агонистом, а также участки рецептора, связанные с G-протеином. Несмотря на это ответ на ингаляцию салбутамола у гетерозигот 16Arg/Gly и гомозигот 16Gly/Gly в одном исследовании был значимо ниже, чем у гомозигот 16Arg/Arg. В другом исследовании гомозиготы 16Arg/Arg и 16Gly/Gly не отличались по степени ответа на ингаляцию салбутамола, назначавшиеся по потребности, однако при регулярном приеме препарата у гомозигот

16Arg/Arg отмечалось быстрое ослабление ответа на салбутамола. Более выраженная десенситизация β_2 -АР по отношению к салбутамолу у гомозигот 16Arg/Arg была отмечена и в более поздних исследованиях. Таким образом, даже не затрагивая напрямую активную область рецептора, полиморфизм β_2 -АР может ограничивать терапевтическое действие β_2 -агонистов.

Полиморфизм β_2 -АР может противоположным образом влиять на взаимодействие различных β_2 -агонистов с рецептором. Гомозиготы 16Arg/Arg отвечали на салбутамола хуже, чем гомозиготы 16Gly/Gly, но при назначении салметерола лучший ответ отмечался именно у лиц с генотипом 16Arg/Arg.

Возможно, назначение **глюкокортикостероидов** (ГКС) также оказывает влияние на взаимодействие салметерола с полиморфными рецепторами. У гомозигот 16Arg/Arg при назначении салметерола его эффект быстро уменьшался, но если одновременно больные получали **ингаляционные ГКС** (ИГКС), то в первые недели терапии салметеролом у них отмечались более высокие показатели спирометрии, чем у гомозигот 16Gly/Gly, хотя в дальнейшем ситуация становилась обратной.

Полиморфизм β_2 -АР может приводить к более тяжелому течению **бронхиальной астмы** (БА). Так, гомозиготы 16Arg/Arg имели в 2 раза более высокий риск обострений в течение 6 мес по сравнению с гомозиготами 16Gly/Gly, причем у больных, получавших салметерол, различие было особенно значительным (относительный риск 3,4). Полиморфизм Glu27Gln не влиял на частоту обострений БА.

Интенсивная стимуляция β -АР приводит к торможению передачи сигнала (десенситизации), интернированию рецепторов (уменьшению их числа на поверхности клеточной мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза но-

Частота отдельных полиморфизмов β_2 -АР

Замена аминокислоты	Распространенность мутации у людей различных рас, %		
	европеоидная	африканская	азиатская
Gly16Arg	51–66	51	41
Gln27Glu	35	21	7
Val34Met	<1	Н.д.	Н.д.
Thr164Ile	5	Н.д.	Н.д.

Обозначения: Н.д. – нет данных.

Наталья Борисовна Лазарева – канд. мед. наук, ММА им. И.М. Сеченова.

Алексей Иванович Карлов – Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора.

Анатолий Георгиевич Абросимов – канд. мед. наук, ММА им. И.М. Сеченова.

Владимир Владимирович Архипов – канд. мед. наук, ММА им. И.М. Сеченова.

* Статья опубликована в журнале "Лечебное дело" № 1, 2008 г.; печатается с сокращениями.

вых рецепторов (“down”-регуляции). В основе десенситизации рецепторов лежит фосфорилирование цитоплазматических участков рецептора цАМФ-зависимыми протеинкиназами. Десенситизация снижает ответ на применение β_2 -агонистов: на 38–40% после 2 нед приема формотерола и существенно больше (на 54%) – после аналогичного курса салметерола. Вскоре после прекращения стимуляции β -АР в течение нескольких часов происходит восстановление их активности, а в случае “down”-регуляции на восстановление нормальной плотности рецепторов может потребоваться несколько суток.

Назначение ГКС позволяет быстрее (в течение часа) восстановить активность β -АР. Кроме того, при приеме ГКС развитие толерантности к действию β_2 -агонистов **длительного действия** (ДД) не зависит от генотипа β_2 -АР. В ходе исследования COMPASS у 16% из 2220 больных БА, получавших фиксированную комбинацию формотерола и будесонида, был выявлен генотип 16Arg/Arg, но эти пациенты не отличались от больных с генотипом 16Gly/Gly по среднему времени до возникновения первого обострения БА, выраженности симптомов заболевания и показателям спирометрии.

Нежелательные эффекты β_2 -агонистов

Большинство **нежелательных эффектов** (НЭ) β_2 -агонистов определяется взаимодействием с β_2 -АР миокарда и кровеносных сосудов, что приводит к положительному хронотропному и инотропному действию на миокард, периферической вазодилатации, проаритмогенному действию (удлинение интервала QT); кроме того, могут снижаться концентрации ионов калия и магния в плазме крови. Использование β_2 -агонистов может сопровождаться увеличением риска инфаркта миокарда (особенно у больных ишемической болезнью сердца и тех пациентов, которым β_2 -агонисты назначаются впервые).

При адекватном уровне кислорода в крови β_2 -агонисты безопасны даже в очень высоких дозах, но в условиях гипоксии риск НЭ при использовании β_2 -агонистов короткого действия (КД) существенно увеличивается. Так, после назначения 800 мкг салбутамола общее периферическое сосудистое сопротивление у больных снижалось на 18%, а на фоне гипоксии – на 30%.

Помимо НЭ, характерных для всего класса β_2 -агонистов, существует ряд дополнительных факторов риска, присущих отдельным препаратам, и прежде всего салметеролу. В отличие от другого β_2 -агониста ДД – формотерола – салметерол является частичным агонистом β_2 -АР, т.е. способен полноценно активировать лишь часть рецепторов, с которыми он взаимодействует. Если принять относительную внутреннюю активность изопrenalина за 100, то аналогичный показатель для формотерола составит 40, а для салметерола – 2. Из-за высокой плотности β_2 -АР на поверхности клеток в обычных условиях различия в выраженности бронхолитического действия между полными и частичными агонистами незаметны, однако в условиях

“down”-регуляции (например, у больных, не получающих ГКС) эффективность частичных β_2 -агонистов может снижаться. В результате на фоне физической нагрузки или контакта с другим триггером у больных, постоянно использующих салметерол, ухудшение показателей спирометрии может оказаться более значительным, чем при применении полных β_2 -агонистов.

Кроме того, по отношению к полным агонистам частичные агонисты могут выступать в качестве антагонистов. Сравнительное исследование формотерола и салметерола на фоне применения β_2 -агонистов КД было проведено на препаратах изолированных человеческих бронхов. Предварительная обработка бронхов салметеролом требовала 2–8-кратного увеличения концентрации β_2 -агониста КД, необходимой для достижения адекватного бронхорасширяющего эффекта. Подобный эффект не наблюдался при обработке бронхов формотеролом. Таким образом, *in vitro* салметерол в отличие от формотерола может выступать в качестве антагониста β_2 -агонистов КД.

В двойном слепом исследовании оценивался ответ на применение разных доз β_2 -агониста КД фенотерола (200–3200 мкг) у 23 больных БА, у которых бронхоспазм был спровоцирован метахолином. До проведения теста больные в течение 2 нед получали формотерол, салметерол или плацебо. При применении салметерола развивалась более выраженная толерантность к β_2 -агонистам КД. Таким образом, длительное использование салметерола может ослаблять эффекты β_2 -агонистов КД, что в некоторых случаях может представлять опасность для больных БА.

Потенциальное влияние β_2 -агонистов на летальность

В конце 1990-х годов в США было инициировано крупное многоцентровое плацебоконтролируемое **исследование SMART** (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), изучавшее безопасность салметерола при его длительном использовании (6 мес) у 26 335 больных БА. Исследование было досрочно приостановлено в связи с тем, что в группе салметерола смертность оказалась существенно выше, чем в группе плацебо. В целом использование салметерола приводило к 2–4-кратному увеличению относительного риска летального исхода вследствие БА и связанных с ней состояний. При этом риск смерти от БА среди получавших салметерол афроамериканцев оказался почти в 2 раза выше, чем у лиц европеоидной расы, и в 7 раз выше, чем в группе плацебо.

Более высокая смертность среди афроамериканцев может объясняться как исходно более тяжелым течением БА в этой подгруппе, так и меньшей долей пациентов, использовавших ИГКС в начале исследования (38 против 49%). Кроме того, в ходе исследования процент больных, получающих ИГКС, мог еще больше сократиться (почти половина больных испытывает страх перед нежелательными эффектами ИГКС и легко отказывается от их приема).

Недостаточно активное применение ИГКС, по-видимому, стало основной причиной высокой смертности больных в исследовании SMART. Регулярное использование ИГКС предотвращает обострения БА и существенно снижает смертность больных; кроме того, ИГКС препят-

ствуют десенситизации β_2 -АР при регулярном использовании β_2 -агонистов. Исследования показали, что β_2 -агонисты ДД неэффективны у больных, которые ранее не получали ИГКС, а международные рекомендации по терапии БА однозначно не поддерживают их использование у больных, которые не принимают ИГКС. Результаты исследования SMART показали, что отсутствие базисной терапии ИГКС значительно повышает риск летального исхода при лечении салметеролом, в то время как при сочетанном использовании салметерола и ИГКС смертность достоверно не повышалась (в том числе и среди афроамериканцев).

В метаанализ Salpeter S.R. et al. были включены 19 исследований β_2 -агонистов ДД у больных БА (суммарно более 33 тыс. пациентов). В 8 из 19 исследований ИГКС получали более 75% участников, в 5 исследованиях – 50–75%, в 3 – 45–50% (в их числе исследование SMART), а еще в 3 работах доля больных, получавших ГКС, была неизвестна. В целом метаанализ показал, что использование любых β_2 -агонистов ДД повышает относительный риск обострений БА, приводящих к госпитализации, в 2,6 раза, риск угрожающих жизни обострений БА – в 1,8 раза, риск смерти от БА – в 3,5 раза. Авторы провели отдельный анализ исследований, в которых ИГКС получало более 75% больных (в среднем 90%). Оказалось, что прием ИГКС не оказывает значимого протективного эффекта: например, при сочетанном приеме ИГКС и β_2 -агонистов ДД относительный риск госпитализаций был в 2,1 раза выше, чем в группе плацебо, а при использовании только β_2 -агонистов – в 2,6 раза выше.

Однако метаанализ Salpeter S.R. et al. имеет ряд серьезных ограничений. Во-первых, точная оценка числа и причин

Форадил – флагман бронхолитической терапии



Форадил формотерол
МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции, хроническим бронхитом и эмфиземой легких. **Дозы и способ применения.** Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно применить 12–24 мкг в день, но не чаще чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным с тяжелыми бронхоспазмами в анамнезе для профилактики может потребоваться разовая доза 24 мкг. **Детям в возрасте 5 лет и старше** для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. Детский возраст до 5 лет. Период кормления грудью. **Предостережения.** При применении препарата не следует превышать максимальную рекомендованную дозу. Форадил не следует использовать вместе с другими агонистами β_2 -адренорецепторов продолжительного действия. У пациентов с бронхиальной астмой Форадил используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует начинать лечение Форадилом или изменять дозировку препарата. Форадил нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у больных с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, с тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапаным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. Риск развития тяжелой гипогликемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базовой терапии. Избегать применения препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомобиля или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (салметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой. **Взаимодействие.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, β -адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дисопирамид, прокарнамин, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: жажда, чувство тревоги, повышенная возбудимость, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгии. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. В ряде клинических исследований при применении Форадила отмечалось выраженное ухудшение течения астмы. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в компании ООО «Новartis Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967-1270; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru



летальных исходов была затруднена из-за отсутствия достоверной информации в большинстве проанализированных исследований. Во-вторых, вывод о том, что применение β_2 -агонистов ДД увеличивает риск летального исхода, был сделан в основном по данным исследования SMART, изучавшего безопасность салметерола: из 33 826 больных, включенных в метаанализ, 26 335 были участниками исследования SMART. Метаанализ вызвал публикацию серии критических замечаний. Большинство оппонентов указывали на то, что авторами были проанализированы клинические исследования, в которых проводилось сравнение эффективности β_2 -агонистов ДД и плацебо, причем более 50% пациентов не получали базисной терапии ИГКС, тогда как во всем мире β_2 -агонисты ДД назначаются в дополнение к терапии ИГКС.

Безопасность длительного (более 6 мес) использования **формотерола** была подтверждена в исследовании, включавшем более 18 000 больных БА. Участники исследования в течение 6 мес получали по потребности формотерол по 4,5 мкг или сальбутамол по 200 мкг. Первичной конечной точкой служило время до наступления первого обострения БА, а безопасность оценивалась по числу серьезных НЭ (как связанных, так и не связанных с БА) и числу НЭ, из-за которых больные были вынуждены досрочно прекратить участие в исследовании. В группе больных, использовавших для купирования симптомов БА формотерол, обострения развивались в более поздние сроки, чем при применении сальбутамола, а риск первого обострения БА в группе формотерола оказался на 14% ниже, чем в группе сравнения (отношение рисков 0,86, $p = 0,001$). Исследование также выявило тенденцию к снижению рис-

ка госпитализации на 17% при использовании формотерола ($p = 0,14$). Больные, получавшие формотерол, на 12% реже обращались за неотложной медицинской помощью, и им на 14% реже назначались пероральные ГКС по поводу обострений БА. Частота серьезных НЭ между группами статистически значимо не различалась: частота связанных с БА серьезных НЭ в группах формотерола и сальбутамола составила 1,2 и 1,4%. Связанные с БА нежелательные явления, не отнесенные к разряду серьезных, отмечались у 12,3% больных, получавших формотерол, и у 13,5% в группе сальбутамола.

Таким образом, совокупность имеющихся в нашем распоряжении клинических исследований показывает, что увеличение летальности у больных БА может быть связано с приемом салметерола (особенно в тех случаях, когда пациенты не получают ИГКС). Однако этот нежелательный эффект связан, в первую очередь, с особенностями салметерола как частичного агониста β_2 -адренорецепторов. Было бы ошибкой распространять результаты, полученные в ходе исследования SMART и ряда других исследований салметерола, на все β_2 -агонисты. В частности, в эпидемиологических и клинических исследованиях формотерола не было выявлено увеличения смертности от БА среди больных, получавших этот препарат. Напротив, данные крупных клинических исследований указывают на положительную роль формотерола в снижении риска обострений БА и обеспечении контроля над заболеванием. ●

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., испр. и доп.

В новом издании клинических рекомендаций рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной и лучевой диагностики, дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом научных достижений последних лет и изменений в понимании этих проблем за годы, прошедшие после выпуска первого издания (2003 г.). Особое внимание уделено современным подходам в лечении стабильного течения ХОБЛ и ее обострений. 240 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru