

Выбор β_2 -агониста в поликлинической практике

С.С. Соловьев

Насколько широко в терапевтической практике распространены заболевания, сопровождающиеся бронхиальной обструкцией, настолько же широко используются агонисты β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты) – наиболее эффективные при бронхоспазме средства.

Родоначальником этой группы препаратов (как и всех симпатомиметиков) является **адреналин**, стимулирующий α -, β_1 - и β_2 -рецепторы. В 1938 г. был синтезирован изопропилнорадреналин (**изопреналин**). При изучении этого производного адреналина было выявлено его избирательное влияние на спазм бронхов. Изопреналин не вызывал спазма сосудов и повышения артериального давления, однако подобно адреналину приводил к тахикардии в связи со стимуляцией β -рецепторов сердца.

Вслед за изопреналином стали появляться новые представители группы β -агонистов. Первые препараты (изопреналин, орципреналин) были несовершенными и обладали существенными недостатками, среди которых малая длительность терапевтического действия (при первом прохождении через печень они разрушаются) и β -блокирующие свойства их метаболитов. В начале 1960-х годов стали появляться сообщения о резком повышении смертности у больных бронхиальной астмой (БА) [1]. Причиной этого явления послужило бесконтрольное использование этих несовершенных препаратов, приводившее к накоплению метаболитов с β -блокирующей активностью (и тяжелым обострениям БА) или к развитию фатальных нарушений сердечного ритма [2].

Сергей Серафимович Соловьев – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии РГМУ.

Современные β_2 -агонисты отличаются стабильностью и высокой селективностью в отношении β_2 -адренорецепторов бронхов, что обусловило резкий скачок в эффективности и безопасности их применения. Появились не только препараты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол), но и средства с большой продолжительностью действия (формотерол, сальметерол).

Несмотря на эти достижения фармакологии, в практической деятельности врачи поликлиник часто испытывают затруднения и допускают тактические ошибки при назначении β_2 -агонистов. Основными показаниями для их назначения служат БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Наиболее часто терапевты выписывают такие β_2 -агонисты, как сальбутамол и фенотерол (одинаково часто при БА и ХОБЛ), значительно реже назначаются длительнодействующие формотерол и сальметерол. Это связано с тем, что первые два препарата существуют значительно дольше (“более знакомы”), они существенно дешевле, а кроме того, долгое время только эти бронходилататоры находились в льготном списке лекарственных средств.

β_2 -агонисты короткого действия

Сальбутамол и фенотерол относятся к селективным β_2 -агонистам короткого действия. Фармакокинетика этих препаратов такова, что, легко растворяясь в жидкости, покрывающей эпителий бронхов, они через 1–3 мин связываются с рецепторами и начинают оказывать бронхорасширяющее действие. Однако из-за той же высокой гидрофильности они в течение 4–6 ч “вымываются” из зоны рецепторов. Это и определяет продолжительность их действия [3].

Сальбутамол и фенотерол оказывают только бронхорасширяющее действие. А значит, назначение этих препаратов для базисной терапии БА является серьезной ошибкой, так как они не обладают противовоспалительным действием. При лечении БА β_2 -агонисты короткого действия являются только препаратами скорой помощи для купирования симптомов заболевания [4].

Если у больных БА β_2 -агонисты короткого действия вызывают хороший симптоматический эффект, то у пациентов с ХОБЛ в связи с преобладанием неадренергической природы бронхоспазма эти лекарственные средства менее действенны. В связи с этим часто больные ХОБЛ начинают бесконтрольно увеличивать количество вдохов бронходилататора за сутки. Нежелательные эффекты фенотерола и сальбутамола дозозависимы и обычно максимально выражены при использовании в течение короткого времени 20–40 доз (по 100 мкг) через дозированный аэрозольный ингалятор. Гипоксемия, присутствующая у больных с тяжелыми стадиями ХОБЛ, сама по себе приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, значительно увеличивая риск нежелательных эффектов этих препаратов. В результате повышается риск ишемии миокарда и аритмий, связанных с использованием β_2 -агонистов. В связи с этим большинство случаев смерти от передозировки β_2 -агонистов происходит вне стационара, тогда как применение высоких доз этих препаратов в стационаре возможно, если больной одновременно получает ингаляции кислорода [5].

β_2 -агонисты длительного действия

Сальметерол и формотерол значительно расширили возможности

Классификация ингаляционных β_2 -агонистов по скорости начала действия и его продолжительности [4]

Начало действия	Короткого действия	Длительного действия
Быстрое	Сальбутамол Тербуталин Фенотерол	Формотерол
Медленное	–	Сальметерол

применения β_2 -агонистов у больных БА и ХОБЛ. Отличительной особенностью этих препаратов является высокая степень селективности к β_2 -рецепторам бронхов и большая длительность терапевтического действия (12 ч).

Пролонгированное действие этих препаратов объясняется их липофильностью, которая у сальметерола выше, чем у формотерола. Этот факт приводит к различиям в скорости развития терапевтического эффекта: формотерол начинает действовать так же быстро, как и сальбутамол, – через 1–3 мин после ингаляции, а эффект сальметерола развивается через 15–30 мин (таблица). Продолжительность бронхорасширяющего эффекта формотерола и сальметерола примерно одинаковая – 12 ч [6].

Формотерол относится к высоко-селективным β_2 -агонистам: его активность по отношению к β_2 -адренорецепторам бронхов более чем в 200 раз превышает активность по отношению к β_1 -рецепторам сердца [7].

Быстрое начало и большая продолжительность действия наряду с высокой селективностью выделяют **формотерол** из ряда β_2 -агонистов, делая этот препарат весьма перспективным для амбулаторного применения при лечении как БА, так и ХОБЛ. Формотерол на российском фармацевтическом рынке представлен двумя препаратами – оксис и форадил.

Применение пролонгированных β_2 -агонистов при БА

Международные согласительные документы рекомендуют пролонгированные β_2 -агонисты к применению у больных при любой тяжести течения БА начиная с легкой персистирующей (ступень 2 по GINA, 2002 г.) [4]. Про-

лонгированные β_2 -агонисты назначают в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), что позволяет не только избежать увеличения дозы ИГКС, но и приводит к дополнительному улучшению показателей функции внешнего дыхания, уменьшению ночных симптомов БА, снижению числа обострений и улучшению качества жизни [8, 9]. Формотерол, обладающий быстро наступающим эффектом, применяется и как средство базисной терапии, и для купирования приступов, а также профилактически, в частности при астме физического усилия.

Регулярное применение пролонгированных β_2 -агонистов имеет неоспоримые преимущества перед регулярным назначением препаратов короткого действия. Так, 12-недельное лечение формотеролом (Форадилом) в дозе 12 или 24 мкг дважды в день в сравнении с сальбутамолом в дозе 80 мкг 4 раза в день обеспечивает значимо более выраженное улучшение симптомов БА, а также объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) [10].

Особенно перспективно сочетание пролонгированного β_2 -агониста с ИГКС. Как показали международные многоцентровые рандомизированные исследования, добавление пролонгированных β_2 -агонистов к ИГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести более эффективно, чем увеличение дозы ИГКС [1]. Такая комбинация является “золотым стандартом” терапии БА [7]. У больных среднетяжелой и тяжелой БА, недостаточно контролируемой назначением беклометазона в дозе 500 мкг дважды в день, присоединение Форадила в дозе 12 мкг дважды в день в сравнении с увеличением вдвое дозы ИГКС привело к высокозначимому улучшению пиковой скорости выдоха. Таким образом, при недостаточной эффективности назначенной дозы ИГКС вместо ее повышения можно присоединить к терапии Форадил. Важно, что такой подход позволяет избежать подавления функции надпочечников.

Для понимания роли пролонгированных β_2 -агонистов в лечении БА несомненный интерес представляют данные многоцентрового исследования EFORA [11]. В него было включено 6239 взрослых больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА, получавших предшествующее лечение ИГКС в сочетании с сальметеролом и/или сальбутамолом по потребности и не имевших оптимального уровня контроля заболевания. В ходе 4-недельного исследования часть больных продолжала получать ту же терапию (сальбутамол по потребности или сальметерол плюс сальбутамол по потребности), а часть больных была переведена с сальметерола на Форадил. У больных, которые перешли от приема сальметерола к приему Форадила, было отмечено высокозначимое улучшение ПСВ. Аналогичное улучшение показателей ПСВ отмечалось и у пациентов, перешедших от применения сальбутамола на лечение Форадилом.

Ночные симптомы являются одной из ведущих проблем для 73% больных БА [12]. Пролонгированные теофиллины и пероральные медленно высвобождающиеся β_2 -агонисты способны уменьшить бронхиальную обструкцию в ночное время, однако не улучшают качество сна. Новым стандартом терапии ночной астмы стало использование ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия. Многочисленные исследования продемонстрировали их способность не только уменьшать число ночных пробуждений и предупреждать ночные симптомы у больных БА, но и улучшать структуру сна [14].

Удобство применения самого ингалятора служит очень важным фактором, обеспечивающим достижение требуемого терапевтического эффекта и приверженность пациента лечению. В этом отношении **Аэролайзер** – устройство, применяемое для ингаляции Форадила, несомненно, имеет целый ряд преимуществ. Результаты проведенных исследований показали, что многие пациенты предпочитали использование Аэролайзера [15]. Это простое в применении ингаляционное

устройство не требует синхронизации вдоха с активацией ингалятора, имеет низкое сопротивление вдоху, дает возможность пациенту самому контролировать правильность и полноту проведения ингаляции.

Форадил назначают как взрослым, так и детям в возрасте 5 лет и старше. У взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг 2 раза в день. В случае необходимости суточную дозу можно превысить на 12–24 мкг, но не чаще чем 2 дня в неделю. Детям в возрасте 5 лет и старше Форадил назначают в дозе 12 мкг 2 раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой (постнагрузочного бронхоспазма), воздействием аллергена или холодного воздуха, следует ингалировать 1 дозу Форадила (12 мкг) перед ожидаемым воздействием. При ночных симптомах БА препарат назначают перед сном.

Таким образом, Форадил при БА может служить единственным бронходилататором – как для проведения базисной терапии (в сочетании с ИГКС), так и для применения по потребности при возникновении симптомов.

Применение Форадила при ХОБЛ

Пролонгированные β_2 -агонисты – класс препаратов, роль которых в терапии ХОБЛ является международно признанной [16]. Согласно международным рекомендациям, постоянное применение бронхорасширяющих средств показано при ХОБЛ начиная со II стадии (ОФВ₁ <80%). Функциональные нарушения при ХОБЛ в отличие от БА лишь частично обратимы в ответ на терапию бронходилататорами. Задачи терапии ХОБЛ включают не только улучшение функциональных легочных показателей, но и уменьшение клинических симптомов, частоты и тяжести обострений, улучшение качества жизни больных. Длительное приме-

нение пролонгированных β_2 -агонистов позволяет успешно решать весь комплекс этих задач. Важную роль в лечении ХОБЛ играют антихолинергические препараты и теофиллины [16].

Форадил с успехом применяется у больных ХОБЛ. Как показали результаты международных рандомизированных исследований, длительное назначение Форадила приводило к улучшению показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ – как с обратимой, так и с необратимой бронхиальной обструкцией. Важно, что лечение Форадилом способствовало также значимому улучшению параметров качества жизни [17, 18].

Особую роль играют β_2 -агонисты для купирования эпизодов диспноэ при ХОБЛ: только эти бронходилататоры оказывают быстрое действие, тогда как эффекты антихолинергических препаратов и теофиллинов развиваются гораздо медленнее.

Заключение

Формотерол (Форадил) занимает особое место в ряду β_2 -агонистов, так как обладает уникальными свойствами – быстрым началом и большой длительностью действия, причем сила и длительность бронхорасширяющего эффекта формотерола в отличие от сальбутамола не уменьшается и при регулярном его применении.

Пролонгированные β_2 -агонисты могут быть рекомендованы больным даже с легкой персистирующей БА, что позволяет избегать повышения доз ИГКС. Для контроля течения БА Форадил назначают по 12 мкг (реже по 24 мкг) дважды в сутки, причем только в сочетании с ИГКС. Возможно также и ситуационное использование Форадила: для купирования приступа или для предупреждения постнагрузочного бронхоспазма или ночных симптомов астмы. Форадил обеспечивает лучший контроль симптомов и функциональных легочных показателей у больных БА по сравнению с

β_2 -агонистами короткого действия, улучшает качество жизни больных.

Таким образом, сочетание длительного эффекта и быстрого начала действия наряду с высокой безопасностью формотерола (Форадила) делает этот препарат универсальным бронходилататором как при БА, так и при ХОБЛ. Это позволяет широко использовать его в амбулаторных условиях у больных бронхообструктивными заболеваниями – практически в любой ситуации, когда необходим бронходилатационный эффект, в том числе и при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Palmqvist M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 244.
2. Barnes P.J. // Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 10.
3. Lipworth B. et al. // Thorax. 1997. V. 52. P. 849.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чу-чалина А.Г. М., 2002.
5. Newhouse M. et al. // Chest. 1996. V. 110. P. 595.
6. Palmqvist M. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 2484.
7. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
8. Moore R.H. et al. // Chest. 1998. V. 113. P. 1095.
9. Mitchell C. et al. // Pulm. Pharm. Ther. 2003. V. 16. P. 299.
10. Pleskow W. et al. // J. Asthma. 2003. V. 40. № 5. P. 505.
11. Brambilla C. et al. // Clin. Ther. 2003. V. 25. № 7. P. 2022.
12. Turner-Warwick H. // Amer. J. Med. 1988. V. 85. P. 6.
13. Martin R. // Difficult Asthma / Ed. by Holgate S.T. et al. London, 1999. P. 205.
14. Appleton S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. V. 2. CD001104.
15. Molimard M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 64.
16. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чу-чалина А.Г. М., 2003.
17. Rossi A. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 1058.
18. Dahl R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778. ●