

# Ингаляционный $\beta_2$ -агонист длительного действия формотерол в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких

✎ А.И. Синопальников, А.В. Воробьев

*Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ*

Ремоделирование дыхательных путей и эмфизематозная перестройка легочной ткани, являющиеся основными патоморфологическими проявлениями **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**, обуславливают неуклонное ее прогрессирование. Вместе с тем своевременное и грамотное лечение способно замедлить развитие патологических изменений в легких, улучшить качество жизни пациента и сократить прямые и не прямые расходы, связанные с данным заболеванием. Отсюда очевидно и требование к практическому врачу — уверенно ориентироваться среди многообразия лекарственных средств, предлагаемых современной фармацевтической индустрией для терапии ХОБЛ.

Помимо указанных необратимых изменений отдельное место в патофизиологии ХОБЛ занимают бронхоспазм, бронхиальная гиперсекреция и отек слизистой оболочки бронхов. При этом выраженность **бронхоспазма** как одного из компонентов бронхиальной обструкции определяет степень ее обратимости и в немалой мере величину потенциального ответа на лечение. Соответственно, основное место в медикаментозной терапии ХОБЛ отводится препаратам, снижающим тонус гладкой мускулатуры бронхов, — **бронхолитикам**. К их числу относятся  $\beta_2$ -агонисты, холиноблокаторы и метилксантины (табл. 1). В настоящем обзоре будет рассмотрен один из

представителей группы пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов — формотерол.

Современная история клинического применения **симпатомиметиков** берет свое начало с 20-х годов прошлого столетия, когда было установлено выраженное бронхолитическое действие  $\alpha, \beta$ -агониста адреналина (эпинефрина). Однако широкому использованию данного препарата (вводимого как парентерально, так и в виде ингаляций) для купирования бронхиальной обструкции препятствовали высокая частота нежелательных эффектов и малая продолжительность действия. Первый синтезированный катехоламин — изопропилнорадреналин (изопреналин, изадрин) — лишь в небольшой степени был избавлен от недостатков, присущих его предшественнику: регулярное его использование по-прежнему сопровождалось частыми нежелательными явлениями, главным образом, со стороны сердечно-сосудистой системы, а в 1960-х годах была зарегистрирована эпидемия смертей у больных бронхиальной астмой, которую связывали с бесконтрольным приемом препарата [1]. Последующие исследования привели к открытию подтипов  $\beta$ -адренорецепторов, и аритмогенный эффект изопропилнорадреналина был объяснен неселективностью его действия ( $\beta_{1,2}$ -агонист). В конце 1960-х годов был синтезирован салбутамол — первый симпатомиметик, действующий преимущественно на  $\beta_2$ -адренорецепторы. Благодаря избира-

Таблица 1. Классификация бронхолитиков

Длительность действия	$\beta_2$ -агонисты	Холиноблокаторы	Метилксантины
Короткое действие (4–6 ч)	Сальбутамол Фенотерол Тербуталин и др.	Ипратропия бромид Окситропия бромид*	Эуфиллин** (соединение теофиллина с 1,2-этилендиамином)
Длительное действие (12 ч)	Сальметерол Формотерол Бамбутерол***		Теотард Теопэк и др.
Длительное действие (24 ч)	Арформотерол***	Тиотропия бромид	Эуфилонг и др.

\* Препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.  
 \*\* Скорость элиминации (и кратность введения) зависит от возраста, курения, ряда сопутствующих заболеваний.  
 \*\*\* Препарат проходит клинические исследования.

тельности эффекта препарат характеризовался значительно менее выраженным аритмогенным действием, нежели неселективные  $\beta_{1,2}$ -агонисты. Однако относительно небольшая продолжительность действия обуславливала необходимость частого (4 раза в сутки и более) приема препарата для достижения стабильного бронхорасширяющего эффекта. Столь неудобный режим дозирования нередко приводил к его нарушениям (низкий комплаинс), что наряду с десенситизацией  $\beta_2$ -адренорецепторов и развитием тахифилаксии обуславливало ослабление бронходилатирующего эффекта сальбутамола. Данные особенности оказались присущи и остальным  $\beta_2$ -агонистам **короткого действия** (КД), появившимся позднее (тербуталин, фенотерол и др.).

Дальнейшие усилия разработчиков были направлены на поиск препаратов, которые бы обладали столь же выраженным и быстро развивающимся бронхорасширяющим эффектом, как у сальбутамола (фенотерола, тербуталина и др.), но большей продолжительностью действия при сопоставимой или меньшей частоте нежелательных явлений. И эти усилия увенчались созданием ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов **длительного действия** (ДД) – сальметерола и формотерола. Оба препарата благодаря своеобразному фармакокинетическому

профилю обладают выраженными бронхорасширяющим и бронхопротективным эффектами, длительность которых составляет около 12 ч. Однако имеющиеся отличия в химической структуре сальметерола и формотерола определяют ряд особенностей производимого ими эффекта, наиболее важными из которых являются скорость развития бронходилатации и степень релаксации гладкомышечных волокон.

Так, бронхорасширяющее действие формотерола начинается уже спустя 3–5 мин после ингаляции, тогда как при приеме сальметерола – лишь через 15–30 мин. Данное отличие объясняется уникальной “умеренной” липофильностью молекулы формотерола: часть препарата остается в водной фазе и, связываясь с  $\beta_2$ -адренорецепторами миоцитов, обеспечивает быстрое наступление эффекта; медленное же высвобождение оставшейся части препарата, которая проникла в липидный бислой клеточной мембраны, определяет продолжительность бронходилатации [2]. Препараты различаются и по степени релаксации гладкомышечных волокон: для формотерола она выше – более 80%, тогда как для сальметерола не превышает 65% [3].

Важнейшим свойством ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов ДД, в частности формотерола, является доказанное в ряде исследова-

**Таблица 2.** Эффективность и безопасность формотерола при длительной терапии ХОБЛ

Исследование	Результаты
Schultze-Werninghaus G., 1990 [11]	Подтверждена способность формотерола при длительном применении улучшать спирометрические показатели у пациентов с ХОБЛ. Подтверждена хорошая переносимость длительной терапии формотеролом
Thomson N.C. et al., 1998 [12]	Подтверждено преимущество длительного применения формотерола в дозах 24 и 48 мкг/сут над $\beta_2$ -агонистами КД (сальбутамол, 400 мкг 4 раза в сутки). Показано, что на фоне 15-месячной регулярной терапии формотеролом не происходит десенситизации $\beta_2$ -адренорецепторов
Vervloet D. et al., 1998 [13]	Подтверждена высокая эффективность и хорошая переносимость формотерола при его длительном применении
Aalbers R. et al., 2002 [14]	Доказана способность формотерола при длительном приеме в дозе $\geq 9$ мкг/сут приводить к стойкому улучшению показателей бронхиальной проходимости. Показано, что длительный прием формотерола в дозе $\geq 18$ мкг/сут сопровождается достоверным уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ и улучшением качества жизни пациентов
Dahl R. et al., 2001 [15]	Длительная терапия формотеролом (в дозах 24 и 48 мкг/сут) оказалась достоверно эффективнее, чем лечение ипратропия бромидом (160 мкг/сут), при сопоставимой частоте нежелательных явлений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Доказано клинически значимое повышение качества жизни у пациентов, получавших формотерол
Rossi A. et al., 2002 [16]	Доказано клиническое превосходство длительной терапии формотеролом (24 и 48 мкг/сут) над теофиллином с медленным высвобождением (400–600 мг/сут) по эффективности и безопасности. Подтверждено достоверное повышение качества жизни у пациентов, получавших формотерол

ний отсутствие десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов в ходе длительной терапии [4–6]. Многомесячный прием салметерола или формотерола не ведет к необходимости увеличивать их дозу из-за привыкания и не сопровождается потерей эффективности  $\beta_2$ -агонистов КД, назначаемых параллельно по потребности.

Формотерол обладает достаточно широким терапевтическим диапазоном: прием препарата в дозе 12 мкг/сут приводит к достоверному улучшению показателей бронхиальной проходимости [7], а его максимальная удовлетворительно переносимая суточная доза составляет 96 мкг [8]. Данная особенность формотерола позволяет осуществить гибкий подход к подбору оптимальной по соотношению эффективности и безопасности дозы препарата. Следует отметить, что дозависимость эффекта для салметерола доказана не была.

Формотерол характеризуется тем же перечнем возможных нежелательных явлений, что и  $\beta_2$ -агонисты КД, – это тахикардия, удлинение интервала QT и риск развития нарушений сердечного ритма, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, тремор, гипоксемия и гиперкалиемия. Частота перечисленных нежелательных явлений весьма невелика; при соблюдении рекомендуемого режима дозирования формотерола частота побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы сравнима с таковой при назначении плацебо [9].

Отдельно следует коснуться вопроса о безопасности использования формотерола у больных с сочетанием тяжелой ХОБЛ и нарушений сердечного ритма – было показано, что препарат в суточной дозе до 12 мкг переносится этой категорией пациентов вполне удовлетворительно [10].

Таблица 3. Современные рекомендации по ведению больных ХОБЛ [19]

	Стадия ХОБЛ				
	стадия 0: повышенный риск развития ХОБЛ	стадия I: легкое течение ХОБЛ	стадия II: среднетяжелое течение ХОБЛ	стадия III: тяжелое течение ХОБЛ	стадия IV: крайне тяжелое течение ХОБЛ
Клинико-функциональная характеристика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Воздействие факторов риска развития ХОБЛ</li> <li>• Хронический кашель и продукция мокроты</li> <li>• Функция легких не изменена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>ОФВ_1 \geq 80\%</math></li> <li>• Обычно, но не всегда хронический кашель и продукция мокроты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>50\% \leq ОФВ_1 &lt; 80\%</math></li> <li>• Обычно, но не всегда усиление симптомов, появление одышки при физической нагрузке</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>30\% \leq ОФВ_1 &lt; 50\%</math></li> <li>• Обычно, но не всегда нарастающие одышка, увеличение частоты обострений, ухудшение качества жизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ОФВ_1/ФЖЕЛ &lt; 70\%</math></li> <li>• <math>ОФВ_1 &lt; 30\%</math> или хроническая дыхательная недостаточность и (или) правожелудочковая недостаточность</li> </ul>
Терапия	Исключение неблагоприятного воздействия факторов риска; вакцинопрофилактика (гриппозная вакцина) + бронхолитики короткого действия по потребности	+ регулярный прием одного или нескольких бронхолитиков + длительный прием короткого действия; реабилитация	+ при повторных обострениях заболевания – ингаляционные глюкокортикостероиды + при явлениях хронической дыхательной недостаточности – длительная кислородотерапия; рассмотрение перспектив хирургического лечения		

Обозначения:  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду,  $ФЖЕЛ$  – форсированная жизненная емкость легких.

**Эффективность и безопасность формотерола при длительном применении у больных ХОБЛ** была подтверждена в ряде контролируемых клинических исследований (табл. 2).

Говоря об эффективности формотерола, нельзя обойти вниманием средства доставки этого препарата. В настоящее время формотерол доступен под двумя торговыми наименованиями: **Форадил** и **Окис Турбухалер**; прием препаратов производится с использованием ингаляторов **Аэролайзер** и **Турбухалер**. Оба устройства являются **дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ)**, удачно сочетающимися в себе надежность конструкции с простотой обучения и повседневного использования. Принцип действия ингаляторов данного типа (доставка препарата при вдохе пациента достаточной силы) практически полностью исключает ошибки, допускаемые пациентами при применении дозированных аэрозольных ингаляторов и зачастую снижающие их эффективность. Несмотря на единый принцип действия, между этими ДПИ имеется и ряд принципиальных различий. Так, **Аэролайзер** (в отличие от **Турбухалера**, содержащего весь препарат во внутреннем контейнере) является ингалятором капсульного типа, что подразумевает отдельную транспортировку и хранение ингалятора и капсул с препаратом. Неудобство, связанное с необходимостью перед каждой ингаляцией заправлять в ингалятор капсулу с препаратом и извлекать ее после использования, является условным. Оно компенсируется преимуществами данной разновидности ДПИ: капсульный тип ингалятора позволяет реализовать основную задачу устройства доставки — гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечить контроль за ее приемом.

В этой связи интересными представляются результаты исследования, в котором у больных ХОБЛ сравнивалось использование ингаляторов **Аэролайзер** и **Турбухалер**. В группе, получавшей формотерол с ис-

пользованием **Аэролайзера**, частота ошибок при использовании ингалятора была меньше [17]. Здесь следует также указать на расширенные возможности применения **Аэролайзера** у пациентов с тяжелой ХОБЛ, у которых происходит выраженное снижение скорости вдоха. Высокотехнологичная конструкция этого ингалятора делает возможной эффективную ингаляцию даже при малой скорости воздушного потока: 80% дозы доставляется в дыхательные пути при скорости вдоха около 30 л/мин [18].

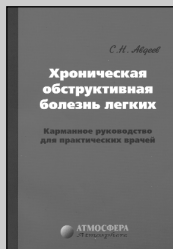
В заключение отметим, что безопасность и эффективность длительного применения формотерола, убедительно продемонстрированные в большом числе исследований, заставили пересмотреть место ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в базисной терапии ХОБЛ. Наметившуюся за последние годы тенденцию наглядно иллюстрирует Доклад рабочей группы GOLD [19], в котором пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты наряду с тиотропием рекомендуются в качестве препаратов первой линии в базисной терапии этого заболевания (табл. 3).

### Список литературы

1. Speizer F.E., Doll R., Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma // Br. Med. J. 1968. № 1 (5588). P. 335–339.
2. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist bronchodilator // Life Sci. 1993. V. 52. P. 2145–2160.
3. Johnson M. The  $\beta$ -adrenoreceptor // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. Pt. 2. P. 146–153.
4. Cloostertnan S.G.M., Bijl-Hofland I.D., van Herwaarden C.L.A. et al. A placebo-controlled clinical trial of regular monotherapy with short-acting and long-acting  $\beta_2$ -agonists in allergic asthmatic patients // Chest. 2001. V. 119. P. 1306–1315.
5. 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. P. 427–435.
6. Bensch G., Lapidus R.J., Leuine B.E. et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. P. 19–22.
  7. Dahl R., Greefhorst P., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778–784.
  8. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. V. 54. P. 141–147.
  9. Dahl R., Kristufek P., Greefhorst A.P.M. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. Suppl. 31. P. 51.
  10. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia // Chest. 1998. V. 114. P. 411–415.
  11. Schultze-Werninghaus G. Multicenter 1-year trial on formoterol, a new long-acting beta2-agonist, in chronic obstructive airway disease // Lung. 1990. V. 168. Suppl. P. 83–89.
  12. Thomson N.C., Angus R., Quebe-Fehling E. et al. Efficacy and tolerability of formoterol in elderly patients with reversible obstructive airways disease // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 562–567.
  13. Vervloet D., Ekström T., Pela R. et al. A 6-month comparison between formoterol and salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 836–842.
  14. Aalbers R., Ayres J., Backer V. et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 936–943.
  15. Dahl R., Greefhorst A.P.M., Nowak D. et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled formoterol and ipratropium bromide in patients with COPD // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778–784.
  16. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD // Chest. 2002. V. 121. P. 1058–1069.
  17. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 164–170.
  18. Chew N.Y., Chan H.K. In vitro aerosol performance and dose uniformity between the Foradile Aerolizer and the Oxis Turbuhaler // J. Aerosol Med. 2001. V. 14. P. 495–501.
  19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.

## Книги Издательского дома “Атмосфера”



### **Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей (автор С.Н. Авдеев)**

В сжатой форме излагаются основные сведения о хронической обструктивной болезни легких и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 120 с., ил.

*Для врачей-пульмонологов и терапевтов.*

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить  
на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) или по телефону (499) 973-14-16.**