

Ингаляционный β_2 -агонист длительного действия формотерол в базисной терапии ХОБЛ

А.И. Синопальников, А.В. Воробьев

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 косвенные расходы, связанные с данным заболеванием.

Помимо указанных необратимых изменений отдельное место в патофизиологии ХОБЛ занимают бронхоспазм, бронхиальная гиперсекреция и отек слизистой бронхов. При этом от выраженности бронхоспастического компонента зависит степень обратимости бронхиальной обструкции и, в значительной мере, потенциальный ответ на лечение. Поэтому основное место в медикаментозной терапии ХОБЛ отводится препаратам, снижающим тонус гладкой мускулатуры бронхов, – бронхолитикам. К их числу относятся β_2 -агонисты, холинолитики и метилксантины (таблица). В настоящей статье будет рассмотрен один из представителей группы пролонгированных β_2 -агонистов – формотерол.

Современная история клинического применения симпатомиметиков берет свое начало с 1920-х годов, когда

было установлено выраженное бронхолитическое действие α, β -агониста **адреналина** (эпинефрина). Однако его широкому использованию для купирования бронхиальной обструкции препятствовали высокая частота нежелательных эффектов и малая продолжительность действия.

Первый синтезированный катехоламин – **изопропилнорадреналин** (изопреналин, изадрин) – лишь отчасти был избавлен от этих недостатков: регулярное его использование также 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 его бесконтрольным приемом [1]. После открытия подтипов β -адренорецепторов аритмогенный эффект изопропилнорадреналина был объяснен неселективностью его действия ($\beta_{1,2}$ -агонист).

В конце 1960-х годов был синтезирован **сальбутамол** – первый симпатомиметик, действующий преимуще-

ственно на β_2 -адренорецепторы и характеризующийся значительно менее выраженным аритмогенным действием. К сожалению, относительно небольшая продолжительность его действия обуславливает необходимость частого повторного приема (4 раза в сутки и более) для достижения стабильной бронходилатации. Столь неудобный режим дозирования сальбутамола нередко приводит к его нарушениям (низкий комплайнс), что вместе с десенситизацией β_2 -адренорецепторов и развитием тахифилаксии уменьшает его бронхорасширяющий эффект. Данные особенности оказались присущи и остальным короткодействующим β_2 -агонистам, появившимся позднее (тербуталин, фенотерол и пр.).

Дальнейшие усилия разработчиков были направлены на поиск препаратов, сохраняя положительные свойства сальбутамола, обладали бы большей продолжительностью действия. И эти усилия увенчались созданием **ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия – сальмете-**

Классификация бронхолитиков

Длительность действия	β_2 -агонисты	Холинолитики	Метилксантины
Короткое действие: 4–6 ч	Сальбутамол, фенотерол, тербуталин и др.	Ипратропия бромид, окситропия бромид*	Эуфиллин (соединение теофиллина с этилендиамином)**
Длительное действие: 12 ч	Сальметерол, формотерол, бамбутерол***	–	Пролонгированные препараты теофиллина: теотард, теопэк и др.
Длительное действие: 24 ч	Арформетерол***	Тиотропия бромид	Пролонгированные препараты теофиллина: эуфилонг и др.

* Препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

** Элиминация и кратность введения зависят от возраста, курения, ряда сопутствующих заболеваний.

*** Препарат проходит клинические исследования.

Александр Игоревич Синопальников – профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Андрей Валерьевич Воробьев – ассистент кафедры.

рола и формотерола. Оба препарата обладают выраженными бронхорасширяющим и бронхопротективным эффектами, длительность которых составляет около 12 ч. Однако отличия в их химической структуре определяют и ряд особенностей, прежде всего, в скорости развития бронходилатации и степени релаксации гладкомышечных волокон.

Бронхорасширяющее действие формотерола начинается уже спустя 3–5 мин после ингаляции, а сальметерола – лишь через 15–30 мин. Данное отличие объясняется уникальной “умеренной” липофильностью молекулы формотерола: часть принятого препарата остается в водной фазе и, связываясь с β_2 -адренорецепторами миоцитов, обеспечивает быстрое наступление эффекта; медленное же высвобождение проникшей в липидный бислой клеточной мембраны оставшейся части препарата определяет продолжительность бронходилатации [2].

Степень релаксации гладкомышечных волокон у формотерола выше (более 80%), тогда как у сальметерола она не превышает 65% [3].

Важнейшим свойством ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия, и в частности формотерола, является доказанное в ряде исследований отсутствие десенситизации β_2 -адренорецепторов при их длительном применении [4–6]. Многомесячный прием сальметерола или формотерола не ведет к привыканию и необходимости увеличивать дозу, а также не сопровождается потерей эффективности β_2 -агонистов, назначаемых параллельно “по требованию”.

Формотерол обладает достаточно широким терапевтическим диапазоном: прием препарата в дозе 9 мкг/сут достоверно улучшает бронхиальную проходимость [7], а максимальная удовлетворительно переносимая суточная доза составляет 96 мкг [8]. Это позволяет осуществлять гибкий подход к подбору оптимальной по соотношению эффективности и безопасности дозы формотерола. Следует отметить, что для сальметерола дозозависимость эффекта доказана не была.

Формотерол характеризуется тем же перечнем возможных нежелательных явлений, что и короткодействующие β_2 -агонисты, – это тахикардия, удлинение интервала QT и риск нарушений сердечного ритма, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, тремор, гипоксемия и гиперкалиемия. Частота перечисленных явлений весьма невелика, и при соблюдении рекомендуемого режима дозирования частота побочных эффектов формотерола со стороны сердечно-сосудистой системы сравнима с плацебо [9].

Пролонгированные β_2 -агонисты наряду с тиотропия бромидом рекомендуются в качестве препаратов первой линии базисной терапии ХОБЛ.

Отдельно следует коснуться безопасности формотерола у больных с сочетанием тяжелой ХОБЛ и нарушениями сердечного ритма. Было показано, что препарат в суточной дозе до 12 мкг переносится этой категорией пациентов вполне удовлетворительно, а частота регистрируемых транзиторных нарушений ритма была невелика [10].

В ряде контролируемых клинических исследований была подтверждена эффективность и безопасность формотерола при длительном применении у больных с ХОБЛ:

- формотерол при хорошей переносимости улучшает показатели функции внешнего дыхания [11];
- формотерол в дозах 24 и 48 мкг/сут обладает преимуществом перед короткодействующими β_2 -агонистами (сальбутамол, 400 мкг 4 раза в сутки) и не вызывает десенситизации β_2 -адренорецепторов при регулярной терапии в течение 15 мес [12];
- подтверждена высокая эффективность и хорошая переносимость формотерола при длительном применении [13];
- длительный прием формотерола в дозе ≥ 9 мкг/сут приводит к стойкому улучшению бронхиальной про-

ходимости, в дозе ≥ 18 мкг/сут сопровождается достоверным уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ [14];

- эффективность формотерола (24 и 48 мкг/сут) оказалась достоверно выше, чем ипратропия бромидом (160 мкг/сут), при сопоставимой частоте нежелательных явлений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы [15];
- формотерол (24 и 48 мкг/сут) превосходит по эффективности и безопасности теofilлин с медленным высвобождением (400–600 мг/сут) [16];
- подтверждено достоверное повышение качества жизни пациентов терапии формотеролом [14–16].

Говоря об эффективности формотерола, нельзя обойти вниманием **средства доставки** этого препарата. В настоящее время формотерол доступен под двумя торговыми наименованиями: Форадил (ингаляционное устройство Аэролайзер) и Оксис (ингаляционное устройство Турбухалер). Оба ингаляционных устройства являются дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ), удачно сочетающимися в себе надежность конструкции и простоту как обучения, так и повседневного использования. Принцип действия ДПИ (доставка препарата при вдохе достаточной силы) практически полностью исключает ошибки использования, присущие дозированным аэрозольным ингаляторам, и нередко связанную с этим недостаточную эффективность. Несмотря на единый принцип действия, особенности конструкции ДПИ обуславливают ряд принципиальных различий между ними. В отличие от Турбухалера, содержащего весь препарат во внутреннем контейнере, Аэролайзер является ингалятором капсульного типа, что подразумевает раздельное хранение ингалятора и капсул с препаратом. Неудобство, связанное с необходимостью перед приемом дозы вставлять в ингалятор капсулу с препаратом и извлекать ее после использования, является условным и компенсируется преимуществами капсульных ДПИ.

Капсульный тип ингалятора позволяет реализовать основную задачу устройства доставки – гарантировать полностью доставляемой дозы и обеспечить контроль за ее приемом.

В этой связи интересными представляются результаты сравнительного исследования, анализировавшего использование ингаляторов Аэролайзер и Турбухалер больными с ХОБЛ. В группе, получавшей формотерол с использованием Аэролайзера, частота ошибок при использовании этого типа ДПИ была меньше [17]. Здесь следует также указать на расширенные возможности применения ингалятора Аэролайзер у пациентов с тяжелой ХОБЛ, характеризующейся выраженным снижением скорости вдоха. Высокотехнологичная конструкция ингалятора Аэролайзер делает ингаляцию возможной даже при малой скорости воздушного потока: 80% дозы доставляется в дыхательные пути при скорости вдоха около 30 л/мин [18].

Безопасность и эффективность длительного применения формотеро-

ла, убедительно продемонстрированные результатами большого числа исследований, проведенных за более чем 15-летний период, заставили пересмотреть место ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия в базисной терапии ХОБЛ. В Докладе рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [19] пролонгированные β_2 -агонисты наряду с тиотропия бромидом рекомендуются в качестве препаратов первой линии базисной терапии ХОБЛ.

Список литературы

1. Speizer F.E. et al. // Br. Med. J. 1968. № 1. P. 335.
2. Anderson G.P. // Life Sci. 1993. V. 52. P. 2145.
3. Johnson M. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. Pt. 2. S. 146.
4. Cloostertnan S.G.M. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1306.
5. Fitzgerald J.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. P. 427.
6. Bensch G. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. P. 19.
7. Aalbers R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 936.
8. Burgess C. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. V. 54. P. 141.
9. Dahl R. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. Suppl. 31. P. 51.
10. Cazzola M. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 411.
11. Schultze-Werninghaus G. // Lung. 1990. V. 168. Suppl. P. 83.
12. Thomson N.C. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 562.
13. Vervloet D. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 836.
14. Aalbers R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 936.
15. Dahl R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778.
16. Rossi A. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 1058.
17. Eliraz A. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 164.
18. Chew N.Y., Chan H.K. // J. Aerosol Med. 2001. V. 14. P. 495.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the Management Sections, GOLD website (<http://www.goldcopd.com>). Date updated: July 2003.

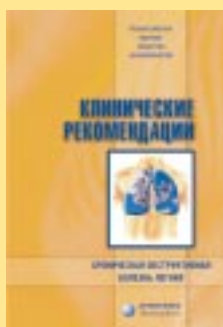
Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В новом клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 168 с.

В предлагаемой новой книге подробно освещены вопросы определения, классификации, диагностики, патогенеза, функциональной и дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассмотрены проблемы медикаментозного лечения ХОБЛ при стабильном течении болезни и при обострениях, а также кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение ХОБЛ.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

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