

Роль β_2 -агониста длительного действия формотерола (Форадила) в терапии хронической обструктивной болезни легких

А.С. Белевский, Н.П. Княжеская, Ю.К. Новиков

В последние годы на национальном и международном уровнях всё большее внимание уделяется проблеме **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**, что связано с ростом заболеваемости и смертности от этого недуга. ХОБЛ следует рассматривать как чрезвычайно серьезную проблему, имеющую как медицинский, так и социальный аспекты.

Медицинский аспект заключается в характере патологического процесса при ХОБЛ: воспаление в стенке бронхиального дерева, паренхиме легких и легочных сосудах не может быть столь же успешно купировано противовоспалительными препаратами, как, например, при бронхиальной астме. Необратимость изменений, возникающих при ХОБЛ со стороны всех составляющих респираторной системы, также объясняет значительно меньшую эффективность лечения. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные эффекты, подход к коррекции которых отличается от такового при других заболеваниях легких.

Социальный аспект проблемы заключается в высокой степени социальной дезадаптации больных ХОБЛ (особенно пожилых) вследствие тяжелой одышки.

В программе **GOLD** (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) дано следующее определение: **ХОБЛ** – заболева-

ние, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

Таким образом, заболевание, которое ранее в отечественной литературе называлось хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с эмфиземой легких, соответствует в современной терминологии ХОБЛ (при условии, что имеются анамнестические данные о действии повреждающих ингаляционных агентов). Подчеркивается также, что заболевание имеет воспалительную природу, поражая мелкие бронхи и приводя к деструкции паренхимы.

Основными **клиническими признаками** ХОБЛ являются кашель, выделение мокроты, а также прогрессирующая одышка, которая со временем начинает превалировать над остальными симптомами. Заболевание, как правило, возникает в зрелом возрасте (после 40 лет). Основные критерии, которые позволяют установить диагноз ХОБЛ: наличие экзогенного ингаляционного воздействия (в подавляющем большинстве случаев – курения), возможно присутствие кашля и выделения мокроты, на определенном этапе – появление и прогрессирование одышки, а также снижение скорости воздушного потока при исследовании функции легких.

Принципы лечения ХОБЛ

Лечение ХОБЛ включает уменьшение воздействия факторов риска (в первую очередь – курения), обучение пациентов, медикаментозную терапию и реабилитационные мероприятия.

Побуждение к отказу от курения – один из наиболее сложных компонентов программы ведения больных ХОБЛ. Среди наиболее действенных мероприятий можно выделить беседы медицинского работника, применение никотинзамещающих препаратов и антидепрессантов (бупропион и нортриптилин).

Обучение пациентов необходимо, однако при ХОБЛ эта задача становится достаточно трудной. Обычно обучающая программа содержит сведения о природе заболевания, механизмах возникновения симптомов, правилах применения лекарственных препаратов. Кроме того, излагаются приемы для уменьшения одышки в быту, основные принципы реабилитационных мероприятий.

Лекарственная терапия ХОБЛ складывается в основном из применения бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Объем терапии зависит от стадии заболевания. При всех стадиях рекомендуются отказ от курения, противогриппозная вакцинация и исключение других факторов риска. При I (легкой) стадии ХОБЛ рекомендуют короткодействующие бронхолитики по потребности, при II (среднетяжелой) стадии добавляют регулярный прием бронхолитиков длительного действия (одного или более), а также осуществляют реабилитационные мероприятия. При III (тяжелой) и IV (крайне тяжелой) стадиях ХОБЛ при повторяющихся обострениях к лечению присоединяют ИГКС. Кроме того, при IV стадии рассматривается вопрос о назначении длительной кислородотерапии и проведении хирургического уменьшения объема легких. Достаточных доказательств эффективности

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ.
Андрей Станиславович Белевский – профессор.
Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры.
Юрий Константинович Новиков – профессор, зав. кафедрой.

других препаратов при плановом лечении ХОБЛ не получено. Тем не менее указывается, что длительное применение N-ацетилцистеина приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ.

Бронхолитики, в том числе β_2 -агонисты, занимают центральное место в фармакотерапии ХОБЛ. Все новые лекарственные средства, созданные в последние годы, – это препараты с бронхолитическим действием: β_2 -агонисты длительного действия (ДД), тиотропий, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы. Приблизительно у 40% больных ХОБЛ применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. С другой стороны, регулярный прием бронхолитиков не предотвращает прогрессирования ХОБЛ и не влияет на прогноз (уровень доказательности В). Таким образом, терапия бронхолитиками у больных ХОБЛ является, прежде всего, симптоматической (уровень доказательности А).

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных групп бронхолитиков для регулярной терапии у больных ХОБЛ в стабильном состоянии; могут использоваться бронхолитики всех групп (уровень доказательности А). Эксперты GOLD считают, что выбор между β_2 -агонистами, М-холинолитиками и теофиллинами должен проводиться индивидуально, с учетом доступности этих препаратов, особенностей ответа на лечение и риска нежелательных явлений. При легкой ХОБЛ используются бронхолитики короткого действия (КД) по потребности, а начиная со среднетяжелой стадии рекомендуется постоянный прием бронхолитиков (одного или нескольких).

Механизм действия β_2 -агонистов

Фармакологические эффекты препаратов этой группы опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени. При взаимодействии молекулы

β_2 -агониста и рецептора происходит изменение конформации рецептора, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата, активации протеинкиназы А и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция с расслаблением миоцита бронха. Плотность β_2 -адренорецепторов на мембранах клеток увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

Эффекты β_2 -агонистов:

- бронходилатационный (воздействуют на β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
- антиаллергический (подавляют высвобождение гистамина, индуцированное аллергеном);
- улучшение мукоцилиарного клиренса (учащают движение ресничек мерцательного эпителия);
- уменьшение синтеза лейкотриенов;
- снижение проницаемости капилляров.

Особо следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами ДД эффектов ИГКС.

Сходства и различия β_2 -агонистов ДД

В настоящее время β_2 -агонисты ДД представлены двумя ингаляционными препаратами: сальметеролом и формотеролом. Несмотря на принадлежность к одному классу, между ними существуют определенные различия, которые существенны для определения места этих препаратов в терапии бронхообструктивных заболеваний.

Начало и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы и их физико-химическими свойствами. β_2 -агонист КД **сальбутамол** благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности через 1–5 мин взаимодействует с рецептором через водную фазу, чем объясняется быстрое начало действия, но продолжительность его действия не превышает 4–6 ч из-за быстрого вымывания из зоны рецептора. **Сальметерол** имеет длинную молекулу, по липофильности в 10 000 раз превосходит сальбутамол. Сальметерол быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) дейст-

вие препарата, но его бронхолитический эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин). В отличие от сальметерола **формотерол** является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором через водную фазу, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. Кроме того, формотерол проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч. Следует заметить, что механизм пролонгированного действия формотерола не до конца изучен.

Сальметерол в дозе свыше 100 мкг не обладает дозозависимым эффектом, его применение не разрешено при обострении бронхиальной астмы, поскольку может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции при повышении доз, а также при сочетании с β_2 -агонистами КД. Формотерол же имеет **дозозависимый эффект** во всем диапазоне применяемых доз и крайне редко вызывает парадоксальную бронхоконстрикцию. Формотерол является полным β_2 -агонистом и не снижает чувствительности к β_2 -агонистам КД, что имеет огромное значение при их сочетанном приеме. В исследованиях *in vitro* было показано, что формотерол более полно расслабляет гладкую мускулатуру бронхов по сравнению с сальметеролом (ряд авторов считают, что неполное расслабление гладкой мускулатуры может усугублять воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов).

Еще раз подчеркнем, что особенностью формотерола является выраженный дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования, подтвержденное в клинических исследованиях, позволило рекомендовать дополнительный прием формотерола по потребности. Сальметерол можно использовать только как препарат базисной терапии в дозах не выше 100 мкг: превышение этой дозы не дает прироста бронходилатации, но увеличивает риск нежелательных явлений, свойственных этому классу лекарств.

Применение формотерола (Форадила) при ХОБЛ

β_2 -агонисты ДД всё шире используются в терапии не только бронхиальной астмы, но и ХОБЛ. Эксперты GOLD рекомендуют применять этот класс препаратов начиная со средне-тяжелой стадии заболевания (уровень доказательности А). В рандомизированных контролируемых исследованиях показана способность β_2 -агонистов ДД положительно влиять как на симптомы ХОБЛ, так и на качество жизни больных. Регулярное применение β_2 -агонистов КД не является альтернативой β_2 -агонистам ДД, так как последние не только обладают значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2 -адренорецепторов.

Формотерол (Форадил) нашел широкое применение при ХОБЛ. Показано, что формотерол обеспечивает быструю и длительную бронходилатацию, контролируя бронхиальную проходимость и при частично обратимой обструкции. У пациентов с необратимой обструкцией положительный эффект препарата связан с улучшением мукоцилиарного транспорта и противовоспалительным действием. Больные ХОБЛ отмечают хорошую переносимость и эффективность формотерола (данные анкетирования). Пациенты с ХОБЛ – люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем приобретает особое значение высокая сердечно-сосудистая безопасность формотерола. В клинических исследованиях отмечена малая частота прекращения терапии Форадилом из-за нежелательных явлений или низкой эффективности терапии. Немаловажным аспектом служит также улучшение комплайенса к лечению.

Результаты рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали эффективность формотерола и ипратропия при ХОБЛ, были опубликованы Dahl R. et al. в 2001 г. В это исследование были включены

780 больных ХОБЛ, рандомизированных на 4 группы, в которых назначали: формотерол (Форадил) по 12 мкг 2 раза в сутки; формотерол (Форадил) по 24 мкг 2 раза в сутки; ипратропия бромид по 40 мкг 4 раза в сутки; плацебо. Эффективность терапии оценивали по изменению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), а именно, по его интегральной оценке – площади под кри-

вой в течение 12 ч после очередной ингаляции исследуемых препаратов – $AUC_{0-12ч}$. По показателю AUC все режимы терапии превосходили плацебо, причем формотерол в обеих дозировках был достоверно эффективнее, чем ипратропий. Назначение формотерола также уменьшало симптомы ХОБЛ, а выраженность его действия не зависела от обратимости бронхообструкции. Все изучавшиеся режи-

**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

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 обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме. 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. **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 бронхиальной астмой тяжелого течения 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. В случае необходимости дополнительно можно применить 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) в день, но не чаще чем 2 дня в неделю. 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. Кормление грудью. **Предосторожности.** Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточности, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. После начала лечения Форадилом пациентам следует продолжать противоспалительную терапию без изменений. Риск развития тяжелой гипокальциемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы 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. **Взаимодействия.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные скангина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, бета-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, нервозность, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгия. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайер. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.

“НОВАРТИС ФАРМА АГ”, ПРОИЗВЕДЕНО “НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ” ШВЕЙЦАРИЯ

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в представительстве компании **Новartis Фарма Сервисес Инк.**: 123104 Москва, Б. Панаевский пер., 15; тел.: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru

мы лечения не отличались по показателям безопасности.

Проведены исследования по сравнению различных схем назначения бронхолитиков при ХОБЛ. Комбинация 40 мкг **ипратропия** и 12 мкг **формотерола** (Форадила) вызывала наибольший пиковый прирост ОФВ₁ (335,2 ± 24,6 мл). Это достоверно больше, чем при монотерапии ипратропином в дозе 40 и 80 мкг (p < 0,05 для обоих случаев). Монотерапия Форадилем в дозе как 12, так и 24 мкг по влиянию на ОФВ₁ значительно не уступала комбинации препаратов. Безопасность и переносимость были удовлетворительными на протяжении всего исследования.

В 2001 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность, переносимость и безопасность **формотерола** (Форадил в дозах 12 и 24 мкг), **теофиллина с замедленным высвобождением** (в индивидуальной дозировке) и плацебо у больных ХОБЛ. В исследовании продолжительностью 12 мес приняли участие 854 больных из 80 исследовательских центров. По сравнению с плацебо применение формотерола в обеих дозах и теофиллина привело к статистически значимому увеличению AUC_{ОФВ₁}, и эти различия сохранялись примерно на одинаковом уровне через 3 и 12 мес лечения. Был проведен дополнительный анализ в зависимости от обратимости бронхообструкции у больных. Различия по AUC_{ОФВ₁} у больных, принимавших формотерол, в сравнении с плацебо были более существенными при частично обратимой обструкции, но сохранялись и у пациентов с необратимой обструкцией. Теофиллин же оказался эффективнее плацебо только у больных с обратимой обструкцией. Достоверные отличия по эффективности доз формотерола 12 и 24 мкг наблюдали только у больных с обратимой обструкцией. В целом терапия формотеролом в дозе 12 мкг оказалась статистически более действенной, чем теофиллином. Применение формотерола позволило сократить у больных число “неблагоприятных” дней по сравнению с группами

теофиллина и плацебо. По сравнению с плацебо прием формотерола значительно сокращал потребность в ситуационном применении сальбутамола, в то время как теофиллин не обладал подобным эффектом. В ходе исследования отмечено положительное влияние формотерола на качество жизни больных по сравнению с плацебо. Частота нежелательных явлений в группе формотерола была меньше, чем в группе теофиллина.

Профиль безопасности β₂-агонистов

Несмотря на то что β₂-агонисты являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β₂-рецепторов бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные эффекты со стороны других органов и систем. Повышенная стимуляция β₂-рецепторов сердца может обусловить тахикардию, ишемию миокарда и серьезные нарушения ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β₂-рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического артериального давления. Метаболические изменения (гипокалиемия) могут привести к удлинению интервала QT, что предрасполагает к развитию аритмий. Стимуляция β₂-рецепторов скелетной мускулатуры становится причиной тремора. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Эти побочные эффекты характерны для всех β₂-агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко. Поскольку больные ХОБЛ имеют патологические изменения со стороны не только органов дыхания, но и других органов и систем (особенно сердца, скелетной мускулатуры и сосудов), то контроль безопасности β₂-агонистов должен включать электрокардиографию, определение уровня калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов с ХОБЛ, которые часто превышают рекомендованные дозы и используют β₂-агонисты бесконтрольно.

Лекарственные взаимодействия формотерола:

- побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками;
- β-блокаторы могут ослаблять терапевтическое действие формотерола;
- одновременное назначение ксантинов, глюкокортикостероидов, диуретиков может увеличить риск гипокалиемии;
- возможно усиление действия формотерола на сердечно-сосудистую систему у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы или трициклические антидепрессанты;
- сочетание с хинидином, препаратами дигиталиса, диэпирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска желудочковых аритмий.

Особенности Аэролайзера

В заключение необходимо остановиться на средстве доставки Форадилы – порошковом ингаляторе капсульного типа Аэролайзер. Аэролайзер активируется дыханием, не требуя координации вдоха и активации, имеет низкое сопротивление вдоху. Ингалятор обеспечивает высокую легочную депозицию при низкой вариабельности доз. Аэролайзер характеризуется интуитивной легкостью применения и контроля: пациент слышит, как вращается капсула, ощущает ингаляцию порошка и видит опорожнение капсулы. Более 90% пациентов считают Аэролайзер простым в применении.

Таким образом, формотерол (Форадил) улучшает контроль симптомов и качество жизни при ХОБЛ, уменьшает количество “неблагоприятных” дней, повышает толерантность к физической нагрузке. Препарат может использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с М-холинолитиками. ●

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