

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФОРМОТЕРОЛА В РАМКАХ СТРАТЕГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИМБИКОРТА ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ И КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

Особенности β_2 -агонистов длительного действия

В конце 1980-х годов в клиническую практику вошел **салметерол** — высокоселективный β_2 -агонист длительного действия (около 12 ч) с относительно медленным началом действия. Салметерол называют "сальбутамолом на ножке": его молекула состоит из активной части, которая непосредственно взаимодействует с β -адренорецептором (β -АР) и фактически является сальбутамолом, и длинной липофильной части, которая обеспечивает пролонгированный эффект препарата, связываясь с неактивной частью рецептора на 12 ч и более. Салметерол быстро проникает в липидный слой мембраны и затем медленно диффундирует через мембрану к β -АР, что обуславливает относительно позднее начало его действия. Салметерол многократно активизирует β -АР своей короткой частью, используя так называемый "шарнирный" механизм. Для взаимодействия с β -АР необходимо строго определенное положение молекулы салметерола в пространстве по отношению к активной части рецептора — только одно из многих возможных. Именно это и обуславливает частичный агонизм салметерола по отношению к β -АР.

Формотерол был известен с 1950-х годов, однако при пероральном использовании он не проявлял пролонгированных свойств. Создание же в конце 1980-х годов ингаляционной формы препарата привело к проявлению уникальных свойств формотерола, который по скорости развития бронхолитического эффекта сходен с β_2 -агонистами короткого действия, а по продолжительности действия равен салметеролу (12 ч). В клиническую практику ингаляционный формотерол вошел лишь в конце 1990-х годов.

Способностью салметерола и формотерола длительное время находиться в бислое клеточных мембран гладкомышечных клеток в непосредственной близости от β -АР и объясняется их пролонгированный эффект. Оба этих вещества проявляют свойства пролонгированных β_2 -агонистов только в виде ингаляционных препаратов, чем объясняется небольшой риск нежелательных эффектов: проглоченная фракция, не обладая пролонгированным действием, быстро инактивируется.

Различия свойств формотерола и салметерола во многом объясняются их различной липофильностью, которая у салметерола составляет около 12450 единиц, у формотерола — 420, а у β_2 -агониста короткого действия сальбутамола — всего 11. Формотерол благодаря своей уникальной промежуточной липофильности способен быстро взаимодействовать с рецептором: его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда затем постепенно выделяется для взаимодействия с активным участком рецептора. Благодаря этому продолжительность действия формотерола достигает 12 ч.

Формотерол, в отличие от салметерола, является полным агонистом β -АР: после его назначения концентрация циклического аденозинмонофосфата в клетках увеличивается более чем в 4 раза, тогда как частичные агонисты (салметерол) увеличивают его концентрацию только в 2–2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта. Считается, что данное обстоятельство не имеет существенного клинического значения, однако в ходе клинических исследований было показано, что формотерол (полный агонист β_2 -адренорецепторов) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение салметеролом. Кроме того, в опытах на изолированных бронхах было показано, что салметерол (в отличие от формотерола) может выступать в качестве антагониста других β_2 -агонистов. В исследованиях *in vitro* было показано, что формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85 %, а салметерол — лишь на 65 %, причем эффект формотерола развивается быстрее. Ряд авторов считает, что неполное расслабление гладкой мускулатуры бронхов может усугублять воспалительный процесс в слизистой оболочке.

Более высокая бронхолитическая активность формотерола не сопровождается увеличением риска нежелательных эффектов. Это свойство важно подчеркнуть, так как особенностью формотерола является выраженная дозозависимость эффекта: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого начала эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать дополнительный прием формотерола по потребности для снятия симптомов. Салметерол же необходимо использовать в дозах не выше 100 мкг и только для регулярной терапии, так как большее увеличение дозы не дает выраженной бронходилатации, но увеличивает риск нежелательных эффектов.

Несмотря на сходную бронхолитическую активность, салметерол и формотерол обладают разным бронхопротективным эффектом, который выше у формотерола, что дает возможность рекомендовать его для профилактики бронхоконстрикции, обусловленной физической нагрузкой, контактом с холодным воздухом и другими триггерами.

В исследовании EFORA изучали эффекты прямой замены салметерола формотеролом у пациентов, не достигших оптимального контроля бронхиальной астмы (БА) при использовании салметерола. У этих пациентов на фоне терапии формотеролом наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания, уменьшение симптомов и потребности в сальбутамоле. Эти данные подтверждают точку зрения об отсутствии единых эффектов у класса β_2 -агонистов длительного действия и наличии значи-

тельных клинических различий между салметеролом и формотеролом. Большая эффективность формотерола может объясняться несколькими причинами, в том числе тем, что формотерол проявляет свойства почти полного агониста β_2 -АР, тогда как салметерол является их частичным агонистом. Кроме того, формотерол обладает более высокой аффинностью к β_2 -АР и большей внутренней активностью по сравнению с салметеролом.

При проведении рандомизированного двойного слепого исследования у больных БА было показано, что формотерол оказывает больший протективный эффект в отношении бронхоконстрикции, вызванной метахолином, чем салметерол. Более высокая бронхотективная активность формотерола сочетается с меньшей выраженностью нежелательных эффектов.

Таким образом, формотерол на сегодняшний день является универсальным и оптимальным бронхорасширяющим препаратом, сочетающим быстроту и большую продолжительность действия.

Важнейшей особенностью формотерола является возможность его назначения в качестве препарата для купирования симптомов БА. Для регистрации таких рекомендаций к применению было проведено несколько клинических исследований, в которых формотерол применялся по потребности. Наиболее значимым явилось исследование RELIEF, в котором приняло участие более 18 тыс. пациентов из 24 стран. В это популяционное исследование со сроком наблюдения 6 мес включались пациенты с различной тяжестью БА, нуждавшиеся в приеме β_2 -агонистов по потребности. В качестве препарата сравнения использовался сальбутамол — наиболее распространенный в мире препарат для купирования симптомов БА. Первичным критерием эффективности было время до наступления первого обострения. Также оценивались влияние на функцию внешнего дыхания, безопасность и экономическая эффективность. Использование формотерола по потребности оказалось более эффективным, чем использование сальбутамола, по влиянию на время до наступления первого обострения и на функцию внешнего дыхания. По выраженности и частоте возникновения нежелательных эффектов группа формотерола была сопоставима с группой, принимавшей сальбутамол.

Симбикорт для базисной терапии и купирования симптомов (стратегия SMART)

Основной задачей лечения больных БА является достижение контроля над заболеванием. Это предусматривает, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни или они минимально выражены, нет ограничений в повседневной деятельности, практически отсутствует потребность в препаратах неотложной помощи и крайне низка частота обострений. Иначе говоря, достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии.

Однако даже если лечение выбрано правильно, и пациент следует всем указаниям врача, контроль БА может быть нарушен, так как вариабельность течения БА очень высока. Пациенты реагируют развитием сим-

птомов и обострений в ответ на вирусные респираторные инфекции, контакт с аллергенами, эмоциональные и физические нагрузки и т.д., что нарушает их качество жизни.

Новым способом достижения контролируемого течения БА является стратегия лечения Симбикортом в режиме SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Симбикорт 160/4,5 мкг содержит будесонид — ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) и формотерол — β_2 -агонист длительного действия. В режиме SMART больной, получающий Симбикорт в качестве базисной терапии (как правило, по 1 или 2 ингаляции 2 раза в день — утром и вечером), вместо дополнительных ингаляций β_2 -агонистов короткого действия по потребности также использует Симбикорт. Ключевая особенность стратегии SMART состоит в использовании Симбикорта не только для базисного лечения (контроля воспалительного процесса), но и для немедленного облегчения симптомов БА. Быстрое купирование симптомов Симбикортом обусловлено свойствами формотерола, который оказывает бронходилатационный эффект уже в течение первых минут после ингаляции. Используя Симбикорт для купирования симптомов БА вместо β_2 -агонистов короткого действия, пациент при ухудшении контроля БА получает не только бронхорасширяющее средство, но и противовоспалительный препарат.

В рекомендациях GINA указывается: "Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид, он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Такой подход к лечению приводит к уменьшению риска обострений и улучшению контроля БА у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности A)".

Стратегия SMART обоснована следующими фактами:

- доказанным эффектом от увеличения дозы будесонида в период обострения БА;
- быстрым началом противовоспалительного действия будесонида;
- быстрым началом действия формотерола;
- эффективностью использования формотерола для купирования симптомов БА;
- большей эффективностью Симбикорта в режиме SMART по сравнению с фиксированными режимами дозирования;
- эффективностью Симбикорта в лечении острых ситуаций;
- хорошей переносимостью высоких доз Симбикорта.

Каждое из этих положений подтверждено клиническими исследованиями, в которых было доказано, что Симбикорт обладает необходимой быстротой достижения эффекта и безопасен в высоких дозах.

В крупном международном исследовании FACET было показано, что увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков является наиболее ранним признаком начинающегося обострения БА, затем снижается утренняя пиковая скорость выдоха и появляются ночные симптомы. В целом же для развития обострения БА требуется около 5 сут.

При режиме SMART вместо дополнительных ингаля-

ций β_2 -агонистов короткого действия по потребности используется Симбикорт. При ухудшении состояния потребность в бронхолитике короткого действия для купирования симптомов возрастает, а заменив его Симбикортом, больной не только эффективно купирует симптомы БА, но и восполняет дефицит ИГКС, на фоне которого обычно развивается обострение. Применяя для купирования симптомов Симбикорт, больные увеличивают дозу ИГКС в ответ на самые ранние проявления начинающегося обострения. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов предотвращает развитие обострения и улучшает контроль БА.

С другой стороны, как это было показано в клинических исследованиях, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях Симбикорта быстро исчезает, и суммарные дозы ИГКС при режиме SMART оказываются в среднем меньше, чем при обычных режимах дозирования.

Эффективность и безопасность стратегии SMART была подтверждена в крупных международных контролируемых клинических исследованиях, в которых приняли участие более 14 тыс. больных БА. Эти исследования показали, что использование режима SMART более эффективно предотвращает обострения БА, чем применение более высоких доз ИГКС или фиксированных комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия. Кроме того, применение Симбикорта в режиме SMART позволяло уменьшить у больных потребность в β_2 -аго-

нистах для купирования симптомов БА, увеличить число ночей без пробуждений из-за симптомов БА и улучшить показатели спирометрии.

При использовании режима SMART максимальная суммарная доза Симбикорта составляет 12 ингаляций в сутки, что иногда смущает врачей. Но препарат, используемый по потребности, должен иметь достаточно большой терапевтический диапазон доз — ведь и β_2 -агонисты короткого действия для купирования симптомов БА могут применяться в высоких дозах. Между тем по результатам клинических исследований при правильном использовании режима SMART пациенты делают не более 2–3 дополнительных ингаляций Симбикорта в день, а у большинства пациентов есть длительные периоды, когда они вовсе не нуждаются в дополнительном приеме препарата или прибегают к нему крайне редко.

Целью терапии единым ингалятором (Симбикорт в режиме SMART) является достижение контроля БА. Это направление в современной терапии БА находит всё большую поддержку среди врачей и пациентов. Исследования показали, что такой режим дозирования Симбикорта оказывает положительное влияние на контроль заболевания и резко сокращает риск возникновения обострения. При этом минимизируется общий объем терапии и необходимость в применении системных глюкокортикостероидов, что дополнительно увеличивает безопасность лечения.

(По материалам статьи Н. П. Княжеской «Вопросы безопасности и эффективности формотерола в рамках стратегии SMART». – Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2009. — № 2. — С. 21–23)