

ФОРМОТЕРОЛ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ХОЗЛ І БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В настоящее время β_2 -агонисты (синонимы: стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов, селективные β_2 -адреномиметики) занимают одно из центральных мест в терапии бронхиальной астмы (БА) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). В повседневной клинической практике широко используются такие селективные β_2 -агонисты короткого действия, как сальбутамол, фенотерол, тербуталин, а также длительного 12-часового действия (ДДБА) – формотерол, сальметерол. Эти препараты применяются в основном ингаляционным путем, а некоторые из них имеют таблетированные формы и применяются соответственно перорально. Однако в пульмонологической практике наиболее распространены и эффективным является ингаляционный путь доставки препарата. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным (топическим) характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах.

Механизм действия β_2 -агонистов

Фармакологические эффекты препаратов этой группы опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подвида широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток и 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 цАМФ, активации протеинкиназы А и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция, и это способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронха. Плотность β_2 -адренорецепторов на мембранах клеток увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

Сходство и различие β_2 -агонистов длительного действия

В настоящее время группа ДДБА представлена двумя ингаляционными препаратами: сальметеролом и формотеролом. Несмотря на принадлежность к одному классу, между ними существуют определенные различия, которые являются существенными для определения места этих препаратов в терапии больных БА и ХОЗЛ.

Начало и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами. Препараты обладают разной липофильностью, и это различие определяет особенности действия препаратов. Согласно микрокинетической диффузионной теории, предложенной G. Anderson, сальбутамол, являясь короткодействующим β_2 -агонистом, 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 он 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) действие препарата, но его бронхолитический эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин).

Формотерол в отличие от сальметерола является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч. Тем не менее, механизм пролонгированного действия формотерола является не до конца изученным и отличается от пролонгированного действия сальметерола.

Сальметерол в дозе свыше 100 мкг не обладает дозозависимым эффектом, при обострении БА его применение может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции при повышении доз, а также в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами.

Формотерол, обладая уникальной промежуточной липофильностью, позволяющей ему действовать как через водную фазу, так и через липидную, благодаря чему бронхолитический эффект наступает быстро и сохраняется в течение 12 ч, кроме того имеет дозозависимый эффект во всем диапазоне применяемых доз. Исследования последних лет показали, что формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным β_2 -агонистом, и у него отсутствует антагонистическое действие по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенное влияние на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адреномиметиков.

В исследованиях *in vitro* было показано, что формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85 % в отличие от сальметерола, который расслабляет гладкую мускулатуру лишь на 65 %. Также при исследовании *in vitro* спазмированная мышца расслабляется при добавлении формотерола быстрее, нежели сальметерола. Ряд авторов считает, что неполное расслабление гладкой мускулатуры может усугублять воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов.

Таким образом, следует еще раз отметить, что более высокая бронхопротективная активность формотерола не сопровождается увеличением побочных эффектов. Это свойство важно подчеркнуть, так как фармакологической особенностью формотерола является выраженный и доказанный дозозависимый эффект, то есть при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать дополнительный прием этого препарата при необходимости дополнительного бронхолитического эффекта. Сальметерол же необходимо использовать в дозах не выше 100 мкг и только как препарат базисной терапии, так как увеличение дозы сальметерола выше 100 мкг не дает выраженного бронходилатирующего эффекта, но

увеличивает риск развития побочных эффектов, свойственных этому классу лекарств. Возможно, что данные различия фармакологических свойств сравниваемых препаратов могут объяснить, почему некоторые больные недостаточно отвечают на терапию сальметеролом, но сохраняют ответ на формотерол.

Таким образом, формотерола фумарат – это мощный β_2 -агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- продолжительность эффекта в течение 12 ч;
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам существенно не влияет на их эффекты, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адrenomиметиков;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Место формотерола в базисной терапии БА

Современные руководства по лечению БА рекомендуют в терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинацию ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и ДДБА. Исследования показали, что добавление ДДБА к низким, средним или высоким дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль астмы, чем удвоение дозы кортикостероидов. Это объясняется синергизмом-эффектом ДДБА и ИГКС. Имеющие на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать данные классы препаратов как синергисты, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне. β_2 -Агонисты обеспечивают повышение ядерной транслокации комплекса ГКС плюс рецептор, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами ИГКС. В свою очередь присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена "down"-регуляции. Врачам следует помнить, что феномен "down"-регуляции β -рецепторов может привести к тяжелым последствиям для пациентов вплоть до развития астматических состояний. Поэтому регулярное применение ДДБА для плановой терапии БА требует сочетания с ИГКС. Анализ многих клинических исследований показал, что добавление ДДБА к различным дозам ИГКС превосходит удвоение дозы ИГКС по показателям уменьшения симптомов, улучшения функции внешнего дыхания и сокращения использования препаратов для облегчения симптомов. Отличительной особенностью формотерола является быстрое начало действия, что представляется весьма важным для больных БА. Таким образом, совокупность данных в настоящее время говорит о том, что пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА при низком контроле на фоне ИГКС полезно добавление ДДБА.

S. Mitchell и соавт. провели исследование для подтверждения эффективности комбинированной терапии, в частности формотеролом, у пациентов, которым необходимо назначение высоких доз ИГКС. Помимо показа-

телей эффективности оценивались и показатели безопасности. Для оценки безопасности влияния комбинации ИГКС и формотерола оценивались параметры гипофизарно-надпочечниковой системы. Были получены данные, что комбинированная терапия не только улучшает показатели ФВД и уменьшает симптомы БА, но и не потенцирует угнетение гипофизарно-надпочечниковой системы в отличие от назначения более высоких доз ИГКС. Таким образом, комбинированная терапия, составными компонентами которой являются ингаляционный кортикостероид и формотерол, является отражением эволюции взглядов на терапию БА.

Режим дозирования лекарственного препарата

Формотерол в виде порошка для ингаляций назначают как взрослым, так и детям в возрасте от 5 лет и старше. Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг два раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принять 12–24 мкг в день, но не чаще чем два дня в неделю. Детям в возрасте от 5 лет и старше формотерол в виде порошка для ингаляций назначают в дозе 12 мкг два раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха, препарат следует назначать в дозе 12 мкг за 15 мин до ожидаемого воздействия.

Особенности аэролайзера – средства доставки формотерола в виде порошка для ингаляций

- Активируется дыханием, не требует координации вдоха.
- Ингалятор низкого сопротивления требует меньшего усилия вдоха.
- Обеспечивает высокий процент попадания в легкие при "удобном" усилии вдоха.
- Низкая вариабельность доз обеспечивает точность дозирования.
- Интуитивная легкость применения и контроля (маленькие дети). Пациент слышит, как вращается капсула, ощущает ингаляцию порошка и видит опорожнение капсулы.
- >94 % пациентов нуждаются всего в 1–2 ингаляциях для того, чтобы опорожнить капсулу.
- >90 % пациентов находят, что аэролайзер легок в применении.
- Простота дозирования может повысить клиническую эффективность.

Формотерол в терапии ХОЗЛ

В настоящее время произошли определенные изменения в фармакотерапии ХОЗЛ. Если в 80–90-е годы XX века наиболее распространенными препаратами для облегчения симптомов являлись короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол, тербуталин), то в последние годы все больше внимания уделяется применению β_2 -агонистов длительного действия. Эксперты Глобальной инициативы по ХОЗЛ (программа GOLD) рекомендуют применять этот класс препаратов при умеренном и тяжелом течении заболевания. Это положение подтверждено многими клиническими исследованиями и относится к уровню доказательности А. В рандомизированных контролируемых исследованиях показана способность этих препаратов влиять как на динамику симптомов, так и на качество жизни больных ХОЗЛ.

Следует учитывать, что частое или регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия не является альтернативой применению препаратов длительного действия, так как пролонгированные β_2 -агонисты не только обладают значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2 -адренорецепторов и стали необходимым компонентом фармакотерапии как БА, так и ХОЗЛ в силу своих уникальных особенностей.

Спектр действия β_2 -агонистов

- Бронходилатирующий эффект (путем воздействия на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов).
- Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, так как в некоторой степени стабилизируют мембраны тучных клеток).
- Влияние на функцию эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт).
- Уменьшение синтеза лейкотриенов.
- Снижение проницаемости капилляров.
- Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия, в частности формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов.

Формотерол, как и другие препараты, обладающие пролонгированным симпатомиметическим действием, нашел широкое применение в терапии ХОЗЛ. Показано, что формотерол обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение и продолжительный контроль, контролирует бронхиальную проходимость как при обратимой, так и при частично обратимой обструкции. Обладая воздействием на мукоцилиарный транспорт и противоотечным эффектом, препарат используется и у пациентов с необратимой обструкцией. Пациенты, страдающие ХОЗЛ, отмечают хорошую переносимость лечения и эффективность (по данным анкетирования качества жизни).

Больные ХОЗЛ, как правило, люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем приобретает особое значение высокая кардиоваскулярная безопасность формотерола. В клинических исследованиях отмечен малый процент прекращения терапии формотеролом по причине нежелательных явлений или низкой эффективности терапии. Немаловажным аспектом является также улучшение комплаентности.

При сравнении различных схем назначения пролонгированных бронхолитиков при ХОЗЛ комбинация 40 мкг ипратропиума и 12 мкг формотерола вызвала наибольший прирост ОФВ₁, что превышало аналогичный показатель при монотерапии ипратропиумом в дозе как 40, так и 80 мкг.

Монотерапия формотеролом в дозе как 12, так и 24 мкг вызвала ответ со стороны ОФВ₁, не отличающийся значимо от вызванного комбинацией препаратов. И наоборот, ипратропиум в обеих дозах в виде монотерапии оказался менее эффективным, чем комбинация препаратов. Безопасность и переносимость были удовлетворительными на протяжении всего исследования.

Проведенные сравнительные исследования по эффективности формотерола и теофиллинов с медленным высвобождением субстанции показали преимущество формотерола по всем исследуемым показателям и,

что особенно важно, при назначении формотерола отмечено значительно меньше побочных эффектов, чем в группе пролонгированных теофиллинов.

Таким образом, формотерол улучшает контроль над течением заболевания, качество жизни при ХОЗЛ, уменьшает количество "неблагоприятных дней", повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интервал между обострениями, способствует облегчению симптоматики заболевания.

Профиль безопасности β_2 -агонистов

Несмотря на то, что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может иметь отрицательные эффекты со стороны других органов и систем. Поскольку β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26 % всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала QT, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются достаточно редко. Поскольку больные БА и особенно ХОЗЛ имеют изменения не только со стороны органов дыхания, но и других органов и систем, особенно сердца, скелетной мускулатуры и сосудов, контроль безопасности β_2 -агонистов должен включать анализ данных ЭКГ, в первую очередь интервала QT, а также уровень калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у пациентов с ХОЗЛ, которые превышают рекомендованные дозы и используют β_2 -агонисты бесконтрольно.

Лекарственное взаимодействие

Специфические побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками. β -Блокаторы могут ослаблять действие формотерола. Одновременное назначение ксантинов, кортикостероидов, диуретиков может усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата. При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы MAO или трициклические антидепрессанты, возможно усиление действия формотерола на сердечно-сосудистую систему. Сочетание терапии формотеролом с применением хинидина, препаратов дигиталиса, дизопирамида, прокаринида, фенотиазин, антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов может сопровождаться удлинением интервала QT и повышением риска развития желудочковых аритмий.

По материалам статьи Н. П. Княжеской, Ю. К. Новикова «Формотерол в медикаментозной терапии хронических обструктивных заболеваний легких» Consilium Medicum – 2006. – Т. 4, №8.