

Н.П.Княжеская

МЕСТО ФОРАДИЛА (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТА) В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ, Москва

β_2 -Агонисты (синонимы: стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов, селективные β_2 -адреномиметики) занимают одно из ведущих мест в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Они обладают быстрым и выраженным бронхолитическим действием, поэтому они рекомендованы в качестве препаратов первого ряда для купирования острых симптомов бронхиальной обструкции [1,3-5,7,24,25].

Исследования последних лет показали, что β_2 -агонисты обладают широким спектром действия:

1. Бронходилатирующий эффект (воздействие на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
2. Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, так как в некоторой степени стабилизируют мембраны тучных клеток);
3. Влияние на функцию эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт);
4. Уменьшение синтеза лейкотриенов;
5. Снижение проницаемости капилляров [4-6,9,12].

В настоящее время в клинической практике широко используются такие селективные β_2 -агонисты короткого действия, как сальбутамол, фенотерол, тербуталин,

а также длительного действия (12-часового) — формотерол, сальметерол. Препараты применяются перорально, ингаляционно, а также парентерально, однако в пульмонологической практике наиболее распространенным и эффективным является ингаляционный путь доставки препаратов. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным (топическим) характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах. β_2 -Агонисты короткого действия являются препаратами для оказания быстрой помощи и не рекомендуются для базисной терапии БА. С другой стороны, в конце 70-х годов XX века было показано, что регулярный прием β_2 -агонистов короткого действия сопровождается снижением количества ингаляций по потребности и возрастанием пиковой скорости выдоха [8,18,19]. Таким образом, появилась необходимость в создании нового класса препаратов, свободных от недостатков, присущих β_2 -агонистам короткого действия, и обладающих доказанным длительным протективным и противовоспалительным действием на дыхательные пути. Были созданы и в настоящее время широко применяются β_2 -агонисты длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотеролом фумаратом и сальметеролом ксинафоатом. В последние годы проведено большое количество

Таблица 1

Рекомендации по применению β_2 -адреностимуляторов при стабильном течении БА

- | | |
|----------|---|
| А | <p>β_2-Агонисты короткого действия не должны рекомендоваться для применения в качестве базисной терапии астмы</p> <p>Наличие у больного потребности в ежедневном применении β_2-агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии</p> <p>β_2-Агонисты длительного действия (в сочетании с глюкокортикостероидами) могут применяться в качестве базисной терапии при умеренном и тяжелом течении астмы</p> <p>На фоне применения β_2-агонистов длительного действия должен быть продолжен прием β_2-агонистов короткого действия для контроля над симптомами</p> <p>Применение β_2-агонистов длительного действия 2 раза в день более эффективно, чем использование препаратов короткого действия 4 раза в день</p> |
| В | <p>Не рекомендуется применять β_2-агонисты длительного действия для купирования острых приступов астмы (исключение — формотерол) и применять эти препараты в отсутствие противовоспалительной терапии</p> |
| С | <p>Пероральные β_2-агонисты следует рассматривать как препараты второго ряда по отношению к ингаляционным бронхолитикам</p> |

Рекомендации по применению β_2 -адреностимуляторов при лечении ХОБЛ

- A** β_2 -Агонисты эффективны при лечении обострений ХОБЛ и могут применяться для контроля над симптомами ХОБЛ при стабильном течении заболевания в виде монотерапии или в комбинации с ипратропиумом или теофиллином
- β_2 -Агонисты в виде дозированных аэрозолей со спейсером и через небулайзер при лечении ХОБЛ демонстрирует одинаковую эффективность
- β_2 -Агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс у больных ХОБЛ
- B** Для улучшения качества жизни больных при стабильном течении ХОБЛ могут применяться β_2 -агонисты длительного действия
- C** Комбинация β_2 -агонистов и М-холинолитиков более эффективна, чем применение этих препаратов по отдельности при терапии ХОБЛ стабильного течения, но не дает дополнительных преимуществ при лечении обострений

контролируемых клинических исследований β_2 -агонистов. Рекомендации, вытекающие из данных таких исследований, согласно принципам доказательной медицины, принято подразделять на несколько уровней (обозначаются латинскими буквами от A — наиболее доказанные положения до C — рекомендации, требующие дальнейшего изучения). В современных руководствах по терапии астмы и ХОБЛ рекомендовано добавление β_2 -агонистов длительного действия в качестве базисной терапии (табл.1, 2) [4].

Последние годы в терапии БА и ХОБЛ значительное место занимает формотерола фумарат — селективный β_2 -агонист пролонгированного действия.

Формотерол является одним из самых активных β_2 -агонистов длительного действия и встречается в двух лекарственных формах: Оксис и Форадил.

Рассмотрим применение формотерола у больных БА и ХОБЛ.

Форадил (формотерола фумарат) — это мощный β_2 -агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

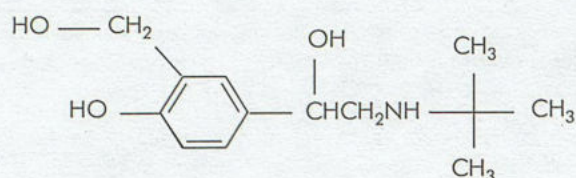
- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин), что обуславливает возможность применения препарата для купирования острых симптомов бронхообструкции.
- продолжительность эффекта в течение 12 ч.
- отсутствие антагонистического действия по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенного влияния на их эффекты, что позволяет дополнительно использовать β_2 -агонисты короткого действия при базисной терапии форадилем.
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Имеются существенные различия между формотеролом и другим пролонгированным β_2 -агонистом сальметеролом, так как они принадлежат к разным химическим классам и обладают разной липофильностью (рис.1). Именно липофильность является тем важным фактором, объясняющим почему формотерол, обладая уникальной промежуточной липофильностью, действует и как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет продолжительности действия. Сальметерол, обладая высокой липофильностью,

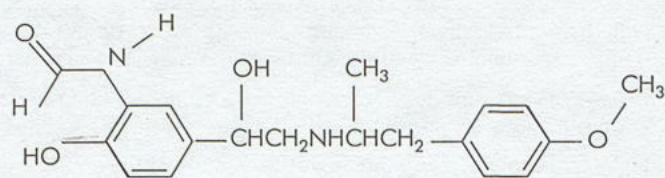
первоначально проникает в клеточную мембрану, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что хотя и обеспечивает длительное действие препарата, но эффект наступает гораздо медленнее. Сальбутамол, взаимодействуя через водную фазу, оказывает эффект быстрый, но непродолжительный. Формотерол использует оба этих механизма [2,8,9,20,21,23].

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, что позволяет ему быстро взаимодействовать с β_2 -рецептором, обеспечивая быстрое начало действия препарата. При этом препарат проникает во внутреннюю липофильную область клеточной мембраны, откуда он постепенно выделяется для повторного связывания с активным участком рецептора, поэтому действие препарата продолжается до 12 ч (рис.2).

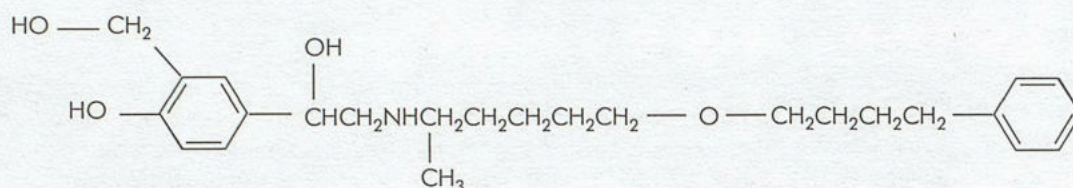
Высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата. Формотерол имеет высокие показатели безопасности и редко приводит к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в левом желудочке, в правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает 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 Q–T, 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. Контроль за безопасностью β_2 -агонистов должен включать контроль ЭКГ, особенно интервала Q–T, а также уровень калия в сыворотке крови. Безопасность формотерола изучалась в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с использованием различных доз препарата. Бы-



Сальбутамол



Формотерол



Сальметерол

Рис.1. Химическая структура β_2 -агонистов.

ла доказана высокая безопасность препарата для сердечно-сосудистой системы, в том числе при применении высоких доз (табл.3) [13].

Высокие показатели безопасности допускают применение форадила по потребности, а быстрое начало действия позволяет использовать его в качестве препарата, облегчающего симптомы (*rescue medication*). Таким образом, форадил может быть единственным бронходилататором, необходимым больному в любой ситуации.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия, в частности формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов. Проведенные исследования показали, что добавление формотерола к базисной терапии БА оказывает больший эффект, чем удвоение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [11,16,17,22].

Длительное лечение форадилом обеспечивает снижение потребности в системных глюкокортикостероидах, что показано в исследовании Hacki [15] — рис.3.

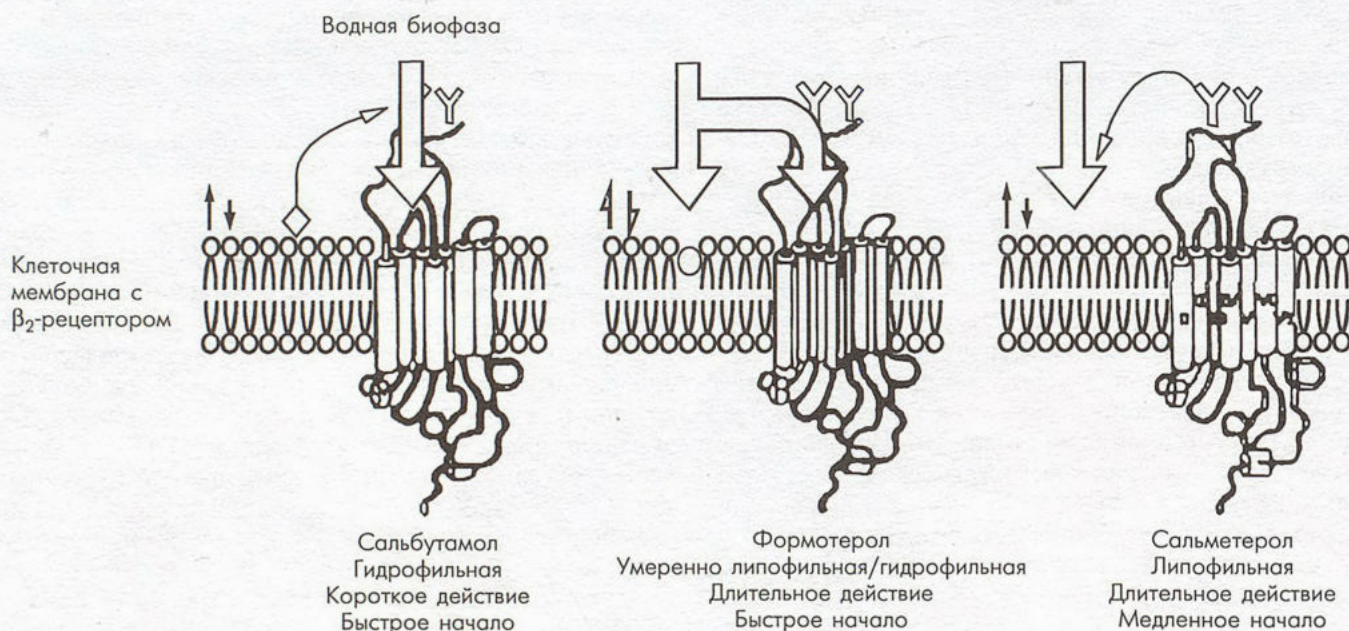


Рис.2. Теория диффузионной микрокинетики (по Anderson G.P., 1993).

Таблица 3

Безопасность высоких доз форадила для сердечно-сосудистой системы

Показатель	Доза форадила, мкг				Плацебо
	12	24	48	96	
ЧСС в 1 мин	69	71	72	77*	68
QT _c , мс	399,6	409,2	414,0	423,1*	406,0
САД, мм рт.ст.	140	140	140	144*	140
ДАД, мм рт.ст.	67	66	65*	64*	67
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,6	3,5*	3,5*	3,2*	3,7

Примечание. QT_c — QT соответственно ЧСС; САД, ДАД — систолическое и диастолическое давление; * — $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Таким образом, показаниями к применению формотерола у больных БА являются:

- использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикоидами,
- профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой,
- возможно использование препарата по потребности для облегчения симптомов острой обструкции.

Формотерол, как и другие препараты, обладающие пролонгированным симпатомиметирующим действием, нашел широкое применение в терапии ХОБЛ. Показано, что форадил (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 улучшение мукоцилиарного транспорта и противоотечным действием, препарат используется и у пациентов с необратимой обструкцией. Пациенты, страдающие ХОБЛ, отмечают хорошую переносимость лечения и эффективность (по данным анкетирования качества жизни). Пациенты ХОБЛ, 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 комплаенса. При сравнении различных схем назначения пролонгированных бронхолитиков при ХОБЛ комбинация 40 мкг ипратропиума и 12 мкг формотерола вызывала наибольшее пиковое изменение ОФВ₁ ($335,2 \pm 24,6$ мл). Это значительно больше, чем при монотерапии ипратропиумом в дозе как 40 мкг, так и 80 мкг ($p \leq 0,05$ для обоих случаев).

Монотерапия формотеролом в дозе как 12 мкг, так и 24 мкг вызывала 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 формотерола были удовлетворительными на протяжении всего исследования [14].

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

Режим назначения

Препарат 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 2 дня в неделю.

Детям в возрасте от 5 лет и старше форадил назначают в дозе 12 мкг 2 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.

Средство доставки форадила — аэролайзер

С 1990 г. формотерола фумарат используется в виде аэрозоля, а с 1994 г. существует в виде сухого порошка со средством доставки аэролайзер.

Аэролайзер — ингалятор сухой пудры низкого сопротивления.

- Активируется дыханием, не требует координации вдоха.

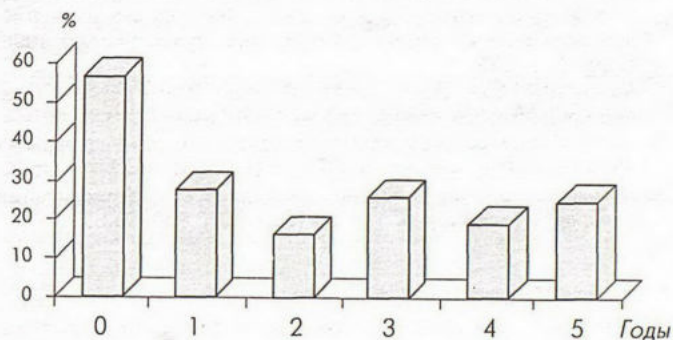


Рис. 3. Лечение форадилом обеспечивает снижение потребности в системных глюкокортикоидах; данные 5-летнего наблюдения ($p < 0,001$).

По оси абсцисс — длительность лечения; по оси ординат — пациенты, нуждающиеся в системных глюкокортикоидах.

- Ингалятор низкого сопротивления, поэтому 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.
- Более 94% пациентов нуждаются всего в 1–2 ингаляциях для того чтобы опорожнить капсулу.
- Более 90% пациентов находят, что аэролайзер легок в применении.
- Простота дозирования может повысить клиническую эффективность [2,19].

Лекарственное взаимодействие

Специфические побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении с другими симпатомиметиками.

β_2 -Блокаторы могут ослаблять действие формотерола.

Одновременное назначение ксантинов, кортикостероидов, диуретиков могут усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата.

При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы МАО или трициклические антидепрессанты, возможно усиление действия форадила на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание терапии формотеролом с применением хинидина, препаратов дигиталиса, дизопирамида, прокаидамида, фенотиазинов, антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов может сопровождаться удлинением интервала Q–T и повышением риска развития желудочковых аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института сердца, легких, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Русская версия под общей редакцией академика А.Г.Чучалина. Пульмонология 1996; Прил. 1: 1–165.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Там же 2001; 1:65–72.
3. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 [1 (120)]: 9–33.
4. Цой А.Н., Архипов В.В. Вопросы клинической фармакологии β_2 -адреностимуляторов. Там же [21 (140)]: 930–933.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. Пульмонология 2001; 4: 112–118.
6. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997; Т.1–2.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998.
8. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52 (26): 2145–2160.
9. Barnes P.J. Bronchodilators: basic pharmacology. Chronic obstructive pulmonary disease. London; 1995. 391–417.
10. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids. Respir. Med. 2001; 95 (suppl. B): S12–S16.
11. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 210–215.
12. β_2 -agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. London; 2000.
13. Burgess C.D. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54 (2): 141–147.
14. Dahl R. et al. Comparison of the efficacy and safety of inhaled formoterol and ipratropium bromide in patients with COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (suppl.): S489.
15. Hacki M.A. et al. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. Clin. Drug Invest. 1997; 14: 165–174.
16. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996–1001.
17. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A., Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. Ibid. 162; 1455–1461.
18. Molimard M. et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. Eur. Respir. J. 1998; 11: 583–588.
19. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204–1208.
20. Palmquist M. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 244–249.
21. Palmquist M. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2484–2489.
22. Pauwels R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.
23. Politek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. Eur. Respir. J. 1999; 13: 988–992.
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (5): 78–121.
25. The British guidelines on asthma management. Thorax 1997; 52 (suppl.1): 1–21.

Поступила 18.02.02