

ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ БЕТА2-АГОНИСТ ФОРМОТЕРОЛ (ФОРАДИЛ) В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Надежда Павловна Княжеская

Канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ

Марина Олеговна Потапова

Врач больницы УД Президента РФ

В 1940-х годах были идентифицированы альфа- и бета-адренорецепторы, а в 1960-х годах выделены бета₂- и бета₂-адренорецепторы. Было установлено, что бета₂-рецепторы присутствуют главным образом в бронхиальном дереве, а бета₁-рецепторы – в сердце и сосудах, поэтому основной задачей при разработке противоастматических препаратов было создание селективных бета₂-агонистов. Таким образом появились высокоселективные бета₂-агонисты короткого действия – сальбутамол и тербуталин, которые и в настоящее время широко используются в пульмонологической практике. В 1980-х годах были созданы длительно действующие бета₂-адреномиметики формотерол и сальметерол [1, 4–6]. В данной статье мы обсудим эффективность и безопасность формотерола, а также его место в терапии бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Впервые формотерол стал применяться в 1986 г. в виде таблеток и сиропа в Японии. С 1990 г. начал применяться аэрозольный препарат формотерола, разработанный фирмой Сиба (Швейцария), а с 1994 г. он существует в виде порошкового ингалятора. В нашей стране формотерол представлен двумя препаратами: Форадил и Оксис.

В клинической практике формотерол применяется более 15 лет, но и на сегодняшний день он является одним из самых активных бета₂-агонистов длительного действия. Уникальные свойства и возможности этого бета₂-агониста вызывают пристальный интерес исследователей.

Фармакокинетические свойства

Форадил (формотерола фумарат) – это мощный бета₂-агонист 12-часового действия. Для этого препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств.

Быстрое начало действия (в течение 1–3 мин) обуславливает возможность применения препарата для купирования острых симптомов бронхообструкции, а продолжительность эффекта составляет 12 ч. Это свойство препарата обусловлено уникальной промежуточной липофильностью формотерола. Имеются существенные различия между формотеролом и другим пролонгированным бета₂-агонистом – сальметеролом, так как они принадлежат к разным химическим классам и различаются по липофильности. Именно липофильность является тем важным фактором, объясняющим, почему формотерол действует и как быстрый агент, 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, действуя через водную фазу, оказывает

эффект быстрый, но непродолжительный.

Формотерол использует оба этих механизма [2, 7, 8, 23, 24, 26]. Он является умеренно липофильным препаратом, что позволяет ему быстро взаимодействовать с бета2-рецептором, обеспечивая быстрое начало действия. 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.

В многочисленных контролируемых клинических испытаниях подтверждено, что формотерол не уступает по эффективности и скорости действия короткодействующим бета2-агонистам или оказывает даже более выраженный бронходилатационный эффект, а продолжительность его действия составляет 12 ч [2, 20].

Для Форадила характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- быстрое начало действия и большая продолжительность эффекта;
- высокая безопасность;
- протективное действие при постнагрузочном бронхоспазме;
- эффективность при обратимой и при необратимой обструкции;
- потенцирование эффектов глюкокортикостероидов.

Отсутствие у Форадила существенного влияния (в том числе антагонистического) на эффекты короткодействующих бета2-агонистов позволяет дополнительно использовать их при базисной терапии Форадилом, что также доказано многочисленными контролируемыми исследованиями [2, 7, 11, 21].

Безопасность

Безопасность формотерола изучалась в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований с использованием различных доз препарата [19, 22]. В сравнительных исследованиях с сальбутамолом и тербуталином достоверных различий по частоте побочных эффектов не выявлено [20].

Тем не менее, следует соблюдать осторожность при лечении бета2-адреномиметиками больных ХОБЛ с нарушениями ритма и гипоксемией. M. Cazzola et al. в слепом рандомизированном контролируемом исследовании сопоставили эффекты однократной ингаляции формотерола в дозах 12 и 24 мкг и сальметерола в дозе 50 мкг у 12 больных ХОБЛ, страдавших аритмиями и гипоксемией. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, после ингаляции формотерола в дозе 24 мкг частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличилась в большей степени, чем после ингаляции этого препарата в дозе 12 мкг или сальметерола. Ингаляция формотерола в дозе 24 мкг сопровождалась более высокой частотой наджелудочковых и желудочковых экстрасистол и более выраженным снижением уровня калия в крови. Однако формотерол в меньшей дозе и

сальметерол были достаточно безопасными у этой группы больных [13].

В исследовании C.D. Burgess et al. (30 больных БА) также выявлена дозозависимость системных эффектов формотерола, однако они достигали клинически значимого уровня лишь при ингаляциях препарата в дозах 48 и 96 мкг, значительно превышающих обычные терапевтические дозы. Это доказывает высокую безопасность формотерола для сердечно-сосудистой системы, в том числе при использовании высоких доз (см. таблицу) [12]. У Форадила в терапевтических дозах отсутствует кумуляция.

Показания и эффективность

Высокая безопасность допускает применение Форадила по потребности, а быстрое начало действия позволяет использовать его в качестве препарата, облегчающего симптомы, что подтверждено клиническими исследованиями [26]. Таким образом, Форадил может быть единственным бронходилататором, необходимым больному в любой ситуации. Доказано протективное действие Форадила при постнагрузочном бронхоспазме [15, 29].

Применение формотерола обосновано не только при обратимой, но и при необратимой обструкции дыхательных путей. В конце 2000 г. компания Novartis объявила о завершении программы исследований (III фазы) формотерола (Форадила) у 1634 больных с ХОБЛ. Окончательные результаты исследований не опубликованы, тем не менее, сообщалось о том, что терапия длительно действующим бета2-агонистом привела к улучшению функции легких, уменьшению частоты и тяжести обострений ХОБЛ. Переносимость препарата была хорошей [3].

В ряде исследований эффективность формотерола у больных ХОБЛ сравнивали с ипратропиума бромидом. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах показало достоверную эффективность формотерола по сравнению с плацебо, а также достоверное превосходство формотерола в дозах 12 и 24 мкг 2 раза в сутки над ипратропиума бромидом по влиянию на ОФВ1 [14, 16]. Для оценки качества жизни больных ХОБЛ использовали опросник SGRQ. Формотерол в обеих дозах вызывал статистически значимое улучшение качества жизни, в то время как эффект ипратропиума бромида был недостоверным. На фоне лечения формотеролом процент “неблагоприятных дней” был достоверно ниже, чем при использовании плацебо или ипратропиума бромида. Частота нежелательных явлений была сопоставимой во всех исследуемых группах [16].

Особенно следует подчеркнуть потенцирование бета2-агонистами длительного действия, и, в частности, формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов (ГКС). Проведенные исследования показали, что добавление формотерола к базисной терапии БА оказывает больший эффект, чем удвоение дозы ингаляционных ГКС [9, 10, 18, 25].

Длительное лечение Форадилом обеспечивает снижение потребности назначении системных ГКС, что показано в исследовании M.A. Naski et al. [17].

Проведенный мета-анализ рандомизированных исследований, в которых сравнивались теофиллин и длительно действующие бета2-агонисты у больных БА, показал, что последние значительно превосходили теофиллин по эффективности, но наиболее

выраженные различия были выявлены при анализе частоты побочных эффектов.

Терапия бета2-агонистами пролонгированного действия продемонстрировала меньший относительный риск нежелательных эффектов [30].

Безопасность высоких доз Форадила для сердечно-сосудистой системы



Показатель	12 мг	24 мг	48 мг	96 мг	Плацебо
ЧСС, уд/мин	69	71	72	77*	68
QTc, 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

Заключение

Применение формотерола приводит к улучшению качества жизни больных БА и ХОБЛ [16, 27, 28]. Формотерол показан больным БА:

- при среднетяжелой и тяжелой БА в качестве базисной противоастматической терапии в сочетании с ингаляционными и/или системными ГКС;
- ситуационно для профилактики бронхоспазма, вызываемого ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой;
- по потребности для облегчения симптомов острой обструкции.

Показатель	Доза Форадила, мкг				Плацебо
	12	24	48	96	
ЧСС, уд/мин	69	71	72	77*	68
QTc, 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. QTc – QT соответственно ЧСС; САД, ДАД – систолическое и диастолическое давление; * p < 0,05 по сравнению с плацебо.