

Эффективность и безопасность формотерола у больных бронхиальной астмой

А.В. Емельянов

β -агонисты широко используются в лечении **бронхиальной астмы** (БА). Первым представителем этого класса явился адреналин, который применяют в клинической практике с начала XX века. Дальнейшее развитие β -агонистов осуществлялось по пути синтеза селективных активаторов β_2 -адренорецепторов (АР), совершенствования систем их доставки в дыхательные пути и увеличения продолжительности действия. Создание в 1980-х годах длительнодействующих ингаляционных β_2 -агонистов, к числу которых относится формотерол, стало примером практической реализации этих направлений.

Структура и функции β -АР

β -АР являются представителями семейства трансмембранных рецепторов. Ген, кодирующий их синтез, локализован на длинном плече 5-й хромосомы (5q31), а каждый рецептор состоит из 413 аминокислотных остатков.

В настоящее время известно три типа АР (β_1 , β_2 , β_3). В легких доминируют β_2 -АР (табл. 1), их плотность составляет около 10,9 пмоль/г ткани [1]. Количество β_2 -АР существенно не различается у больных БА и здоровых людей [2]. В связи с локализацией β_2 -АР в различных клетках β_2 -агонисты могут влиять на разные механизмы патогенеза бронхиальной обструкции.

Стимуляция β_2 -АР сопровождается его связыванием с α -субъединицей ГФ-связывающего белка (G_s -протеи-

на) (рис. 1). Образование этого комплекса приводит к стимуляции аденилатциклазы (АЦ), катализирующей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний активирует протеинкиназу А (ПК А) и, возможно, ПК G, которые фосфорилируют внутриклеточные белки. Это приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция за счет уменьшения гидролиза фосфатидилинозитола и стимуляции обмена кальция и натрия, а также активации калиевых каналов большой проводимости (макси-каналов) в гладких мышцах дыхательных путей. Следует отметить, что активация калиевых каналов может осуществляться и непосредственно α -субъединицей G_s -протеина, т.е., по-видимому, существует

независимый от цАМФ механизм расслабления гладких мышц бронхов. Его удельный вес в развитии бронходилатации остается неясным [3, 4].

В последние годы появились данные о том, что **ПК А может регулировать функциональное состояние генов** через цАМФ-чувствительный элемент (cAMP response element – CRE) их промотерного участка (рис. 2). Это осуществляется через ДНК-связывающий белок (CRE binding protein – CREB), который функционирует как фактор транскрипции. Активация CREB происходит в результате его фосфорилирования ПК А, которая проникает в ядро клетки. Взаимодействие CREB и CRE происходит через специальный белок (CREB-binding protein – CBP) и регулируется другим фактором транскрипции (CRE modulator –

Таблица 1. Локализация и функции β -АР в легких [3]

Ткани	Типы клеток	Типы АР	Функция
Дыхательные пути	Гладкие мышцы	β_2	Расслабление, торможение пролиферации
	Эпителий	β_2	Активация ионного транспорта, стимуляция движения ресничек и мукоцилиарного клиренса
	Подслизистые железы	β_1/β_2	Усиление секреции
	Клетки Клара	β_2	Усиление секреции
	Холинергические нервы	β_2	Торможение секреции ацетилхолина
	Сенсорные нервы	β_2/β_3	Торможение высвобождения нейропептидов, снижение активации (?)
	Сосуды	β_2	Вазодилатация, уменьшение экссудации
Клетки воспаления	Тучные клетки	β_2	Торможение секреции
	Макрофаги	β_2	Отсутствие эффекта (?)
	Эозинофилы	β_2	Торможение высвобождения медиаторов
Легочная ткань	Т-лимфоциты	β_2	Торможение секреции цитокинов (?)
	Пневмоциты I типа	β_1/β_2	Усиление резорбции жидкости
	Пневмоциты II типа	β_2	Стимуляция продукции сурфактанта
	Сосуды паренхимы	β_2	Вазодилатация

Александр Викторович Емельянов – профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

CREM). Показано, что гены β_2 -АР содержат CRE, и CREB усиливает их экспрессию. Этот фактор транскрипции, вероятно, ответственен за плотность β_2 -АР на мембранах различных клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзитивно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков, а их продолжительное воздействие может приводить к уменьшению концентрации β_2 -АР на клеточных мембранах (down-регуляции) [3].

При назначении β_2 -агонистов возможно **снижение чувствительности** к ним клеток-мишеней (гомологичная десенситизация). Кратковременная десенситизация возникает при одномоментном действии больших доз препаратов. Она обусловлена фосфорилированием протеинкиназой А и киназой β_2 -АР их различных участков (3-й внутриклеточной петли и карбоксильного конца соответственно). Это приводит к нарушению связывания рецепторов с G_s -протеином и их интернализации.

Десенситизация рецепторов при длительном повторном применении β_2 -агонистов (down-регуляция) сопровождается снижением синтеза рецепторов, их интернализацией (секвестрацией) и деградацией, приводя к уменьшению их количества на клеточной мембране. Предполагается, что снижение образования в клетке рецепторных белков может быть обусловлено нарушением стабильности их мРНК, торможением активности CREB или стимуляцией CREM (см. рис. 2). **Глюкокортикостероиды** (ГКС) предупреждают развитие этого процесса и увеличивают синтез β_2 -АР в клетках [3].

Гетерологичная десенситизация β_2 -АР развивается под влиянием веществ, отличных от β -агонистов. К их числу относятся медиаторы воспаления, активирующие путем гидролиза фосфоинозотида протеинкиназу С, которая за счет фосфорилирования рецепторов нарушает сопряжение β_2 -АР с ГТФ-связывающим белком [3]. Эти данные свидетельствуют о возможности нарушений реактивности

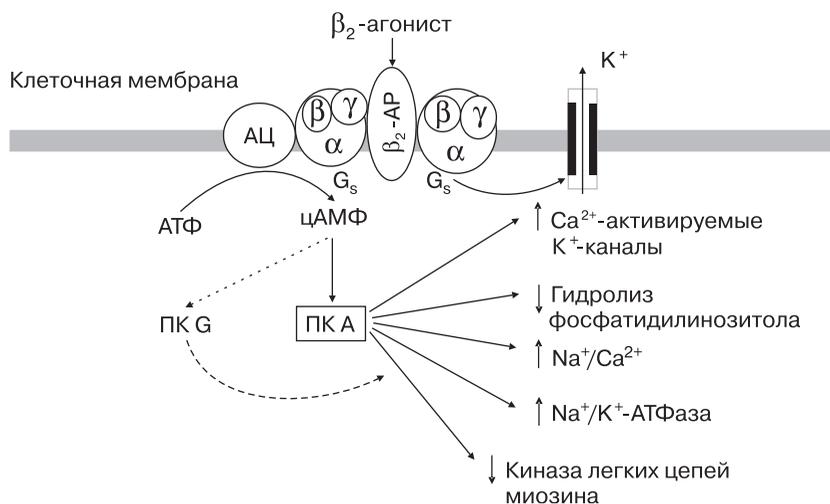


Рис. 1. Механизм действия β_2 -агонистов [3]. α , β , γ – субъединицы ГТФ-связывающего белка (G_s).

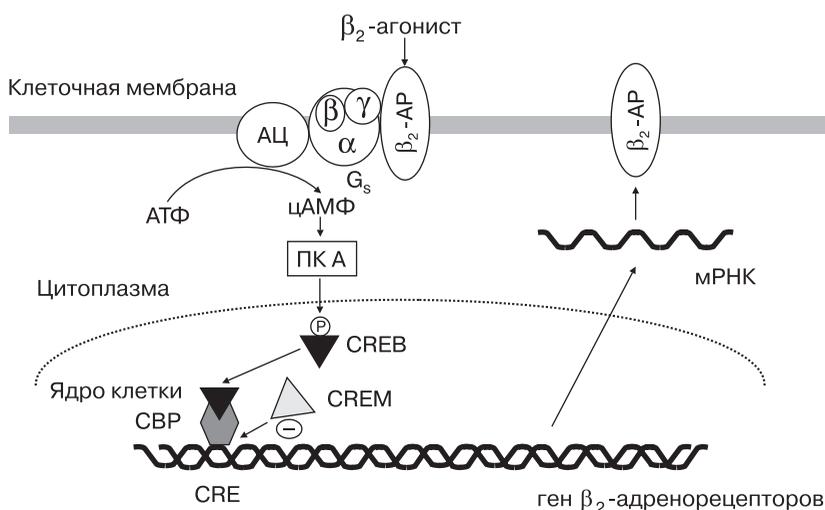


Рис. 2. Влияние β_2 -агонистов на транскрипцию генов [3].

β_2 -АР при воспалении в дыхательных путях у больных БА.

Важно подчеркнуть, что β_2 -АР гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток [3, 4]. Причина этого остается неясной. По-видимо-

му, определенное значение имеет высокий уровень их синтеза и плотности в миоцитах (30000–40000 на 1 клетку по сравнению с 700–750 в лимфоцитах), а также примерно в 10 раз более низкая активность протеинкиназ, осуществляющих фосфорилирование ре-

Таблица 2. Генетический полиморфизм β_2 -АР и его клиническое значение у больных БА [5–8]

Замены аминокислот в структуре β_2 -АР	Клиническое значение
16 Аргинин → 16 Глицин	Более быстрая десенситизация β_2 -АР, выраженные ночные симптомы, тяжелое течение БА, сниженный ответ на β_2 -агонисты
27 Глутамин → 27 Глутаминовая кислота	Более медленная десенситизация β_2 -АР, менее выражена гиперреактивность бронхов, более позднее начало БА (?)
164 Треонин → 164 Изолейцин	Меньшее сродство β_2 -АР к β_2 -агонистам

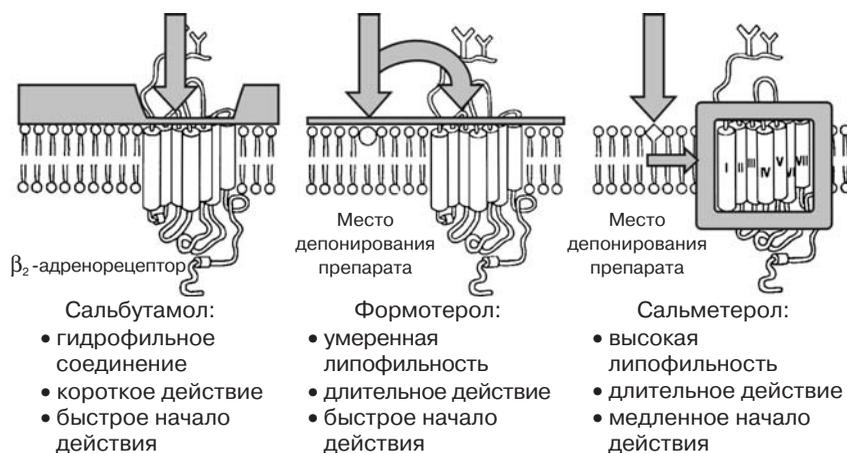


Рис. 3. Диффузионно-кинетическая модель, объясняющая особенности действия β_2 -агонистов [12]. Стрелки показывают направление движения молекулы препарата.

цепторов [4]. Вероятно, этим объясняется отсутствие развития у больных БА клинически значимой толерантности к бронхорасширяющему эффекту β_2 -агонистов.

В последние годы большое внимание уделяется **генетическому полиморфизму** β_2 -АР. Появились данные о том, что изменения их аминокислотной последовательности могут оказывать существенное влияние на течение БА и определять чувствительность больных к β_2 -агонистам (табл. 2). Следует отметить, что эти данные подтверждены не во всех работах [9–11]. Необходимы дальнейшие исследования значения генетического полиморфизма β_2 -АР и его распространенности в различных популяциях больных БА.

Клиническая фармакология формотерола

Формотерол является селективным β_2 -агонистом длительного действия. Как и сальметерол, он имеет растворимую в липидах длинную боковую цепь, которая взаимодействует с участком плазматической мембраны, расположенным рядом с β_2 -АР (рис. 3). Здесь образуется депо препарата. Сальметерол, обладающий высокой липофильностью, диффундирует отсюда через липидный слой мембраны к β_2 -АР, вызывая его длительную активацию. Формотерол, имеющий мень-

шую растворимость в липидах, поступает из депо во внеклеточное пространство, а затем – к рецептору. Таким образом, образование депо сальметерола и формотерола в клеточной мембране с последующим постепенным высвобождением, вероятно, обуславливает большую продолжительность их действия (10–12 ч).

Эта же теория объясняет различия в скорости развития эффекта этих препаратов (см. рис. 3). Формотерол одновременно взаимодействует с β_2 -АР и липидным бислоем мембраны, поэтому он оказывает быстрый (через 2–3 мин) бронхорасширяющий эффект, сравнимый по скорости наступления с сальбутамолом. Сальметерол первично связывается с липидами и затем диффундирует к рецептору, что, по-видимому, обуславливает более медленное (через 15–30 мин) начало его действия [12].

В зависимости от особенностей взаимодействия с рецепторами различают **частичные и полные β_2 -агонисты**. Частичные β_2 -агонисты, к числу которых относится сальметерол, обладают меньшей внутренней активностью в отношении β_2 -АР. Они связываются с большим количеством рецепторных молекул для оказания бронхолитического действия. Полные β_2 -агонисты (к ним относится формотерол) оказывают мощное бронхорасширяющее действие при активации меньшего числа рецепторов. Вероят-

но, с этими свойствами связан дозозависимый (усиливающийся при увеличении дозы) бронхолитический эффект формотерола, в отличие от сальметерола [13]. Некоторые авторы полагают, что частичные агонисты (сальметерол) могут снижать чувствительность больных к β_2 -агонистам короткого действия [14], однако эта гипотеза пока не подтверждена.

В исследованиях на здоровых добровольцах установлено, что максимальная концентрация формотерола в плазме крови наблюдается через 15 мин после ингаляции, период его полувыведения составляет 8 ч. В организме формотерол образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой и сульфатами, их выделение осуществляется с мочой и калом [15].

Формотерол, как и другие β_2 -агонисты, представляет собой рацемическую смесь (50 : 50) двух оптических изомеров – R(–) и S(+), причем фармакологическая активность R-изомеров в 40–100 раз выше. Поэтому одним из направлений дальнейших исследований формотерола является изучение эффективности и безопасности лекарственной формы, содержащей только R-изомеры [16].

Формотерол (Окис) выпускается в виде порошкового ингалятора – Турбухалера. В одной дозе содержится 4,5 или 9 мкг формотерола. Препарат обычно назначают 2 раза в сутки по 9–18 мкг у взрослых и по 4,5–9 мкг у детей с 6 лет. Максимальная суточная доза составляет 54 мкг у взрослых и 18 мкг у детей.

Клинические исследования формотерола при БА

В клинических исследованиях установлено, что формотерол обладает следующими видами действия у больных БА [13, 17–20]:

- расслабляет гладкие мышцы бронхов на всем протяжении бронхиального дерева. Бронхолитический эффект развивается через 2–3 мин после ингаляции и продолжается в течение 12 ч, что позволяет использовать Окис как для купирования

приступов удушья, так и для их профилактики;

- активирует мукоцилиарный клиренс;
- предупреждает бронхоспазм, вызываемый аллергенами (раннюю и позднюю астматическую реакцию), метахолином, гистамином, гипервентиляцией, холодом и физической нагрузкой (бронхопротективное действие) в течение 12 ч после ингаляции.

В плацебоконтролируемых клинических исследованиях установлено, что **монотерапия формотеролом** (2 раза в день) в течение 3–6 мес более эффективна, чем использование плацебо и β_2 -агонистов короткого действия (регулярное и в режиме по потребности) [21–23]. Быстрота наступления бронхолитического эффекта формотерола оказалась сопоставимой с таковой у сальбутамола и тербуталина. Формотерол достоверно снижает потребность больных в короткодействующих β_2 -агонистах, уменьшает частоту ночных пробуждений и улучшает качество сна у больных с ночной БА [21, 22, 24]. Показано, что высокие дозы формотерола (Окис Турбухалер, 36–54 мкг) оказывают быстрое и более выраженное бронхорасширяющее действие по сравнению с высокими дозами сальбутамола (1600–2400 мкг через дозированный ингалятор со спейсером) при тяжелых обострениях БА [25, 26].

Большое число исследований было посвящено изучению **взаимодействия длительнодействующих β_2 -агонистов и ингаляционных ГКС (ИГКС)**. Результаты применения комбинаций формотерола (2 раза в день) с будесонидом (400 мкг/сут) или беклометазона дипропионатом (500 мкг/сут) и монотерапии высокими дозами этих ИГКС у больных БА в течение 3–12 мес оказалась сопоставимыми [27, 28]. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что комбинированное использование будесонида (Пульмикорт Турбухалер) и формотерола (Окис Турбухалер) в течение 1 года достоверно снижает частоту обострений БА и улучшает качество жизни больных по сравнению с монотерапией будесонидом [29, 30].

Эти результаты объясняются комплексным действием формотерола и ИГКС на механизмы формирования бронхиальной обструкции. β_2 -агонисты длительного действия обладают бронхорасширяющим действием, тормозят выделение медиаторов из тучных клеток и активацию сенсорных нервов, а также предупреждают развитие отека. ИГКС обладают противовоспалительным действием и снижают гиперреактивность бронхов [31].

Терапия формотеролом в течение 3–6 мес у больных среднетяжелой и тяжелой БА на фоне лечения ИГКС по бронхолитическому, бронхопротективному и клиническому эффектам, а также по влиянию на качество жизни превосходит применение тербуталина и сальбутамола в режиме по потребности. Формотерол не вызывал развития толерантности и повышения гиперреактивности бронхов после его отмены [23, 32, 33]. Профиль безопасности формотерола не отличался от такового у β_2 -агонистов короткого действия [34].

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности использования формотерола в качестве альтернативы повышению дозы ИГКС в случае их недостаточной эффективности у больных БА. Окисис может использоваться как для профилактики, так и для купирования приступов удушья.

В последние годы активно обсуждается возможное наличие у β_2 -агонистов длительного действия **противовоспалительной активности**. В эксперименте установлено, что эти препараты тормозят активность тучных клеток, базофилов, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, принимающих участие в развитии воспаления [35, 36]. Показано, что лечение формотеролом в течение 4–8 нед приводит к снижению содержания тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов и интерлейкина-8 в слизистой оболочке бронхов у больных БА легкого течения по сравнению с плацебо [37, 38], однако эти данные не были подтверждены в других исследованиях. Использование формотерола

в течение 2 нед не сопровождалось изменением концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и эозинофильного катионного протеина в крови у больных персистирующей БА [39]. При назначении формотерола в комбинации с будесонидом в течение 4–12 мес у пациентов с БА не отмечалось достоверного изменения количества клеток, большого основного протеина и триптазы в индуцированной мокроте и биоптатах слизистой оболочки бронхов по сравнению с их динамикой на фоне монотерапии ИГКС [28, 40]. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют однозначно высказаться о противовоспалительной активности формотерола при БА.

Безопасность и переносимость формотерола

Прием формотерола обычно хорошо переносится больными. Нежелательные эффекты (тремор, сердцебиение, головная боль и др.) возникают у 0–11% пациентов [17, 41]. Как правило, они появляются при применении высоких доз препарата и аналогичны таковым при использовании других β_2 -агонистов [42]. Требуется осторожность при назначении как формотерола, так и остальных β_2 -агонистов больным с сопутствующими заболеваниями сердца и нарушениями сердечного ритма в анамнезе [43, 44].

Место формотерола в лечении БА

Согласно международным рекомендательным документам, использование длительнодействующих β_2 -агонистов, в том числе и формотерола, показано больным БА **при недостаточной эффективности низких доз ИГКС**. Их добавление к терапии является альтернативой увеличению дозы ИГКС. Формотерол показан **при “ночной” астме** (перед сном) и **астме физического усилия** (перед нагрузкой). При регулярном использовании прием формотерола рекомендуется сочетать с ИГКС [45].

Быстрота наступления бронхолитического эффекта и усиление его при

повышении дозы объясняет возможность использования формотерола (Оксиса) в качестве средства **для купирования приступов удушья** (по потребности – не более 54 мкг/сут у взрослых и 18 мкг/сут у детей). Это показание зарегистрировано в различных странах мира на основании завершившегося многоцентрового двойного слепого исследования RELIEF, включавшего 18 124 больных БА [30].

Следует подчеркнуть, что использование β_2 -агонистов длительного действия, в том числе формотерола, должно обязательно сочетаться с приемом ИГКС. В опубликованном недавно крупном исследовании показано увеличение летальности в группе больных БА, получавших монотерапию салметеролом [46]. Хотя подобных результатов не было получено при лечении формотеролом [47], рекомендации по комбинированному лечению касаются обоих препаратов. Не имеется достаточного количества данных об эффективности и безопасности применения этих препаратов совместно с кромоном у детей и взрослых.

Таким образом, длительнодействующие β_2 -агонисты, в том числе и формотерол, являются важным инструментом в руках врача при лечении БА. Хочется надеяться, что их широкое использование в комбинации с ИГКС позволит повысить эффективность терапии этого заболевания.

Список литературы

1. Ueki J. et al. // J. Appl. Physiol. 1993. V. 75. P. 559.
2. Qing F. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. A. 855.
3. Barnes P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. № 3. P. 838.
4. Johnson M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. № 5. Pt. 3. P. 146.
5. Hall I.P. et al. // UpToDate / Ed. by Rose B.D., Waltham M.A. 2006.
6. Kotani Y. et al. // J. Asthma. 1999. V. 36. № 7. P. 583.
7. Liggett S.B. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. № 4. Pt. 2. P. 156.
8. Lima J.J. et al. // Clin. Pharmacol. 1999. V. 65. № 5. P. 519.
9. Israel E. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. № 1. P. 75.
10. Lipworth B.J. et al. // Clin. Sci. 1999. V. 96. № 3. P. 253.
11. Lipworth B.J. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 2. P. 324.
12. Anderson G.P. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. № 3. P. 569.
13. Palmqvist M. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. № 11. P. 2484.
14. Palmqvist M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 1. P. 244.
15. Rosenborg J. et al. // Drug Metab. Dispos. 1999. V. 27. № 10. P. 1104.
16. Handley D.A. et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2000. V. 6. № 1. P. 43.
17. Bartow R.A. et al. // Drugs. 1998. V. 55. № 2. P. 303.
18. Ferrari M. et al. // Respiration. 2000. V. 67. № 5. P. 510.
19. Nightingale J.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. № 6. P. 1786.
20. van Noord J.A. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. № 8. P. 1684.
21. Bench G. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. № 1. P. 19.
22. Molimard M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. № 1. P. 64.
23. Tattersfield A.E. et al. // Lancet. 2001. V. 357. № 9252. P. 257.
24. Konermann M. et al. // Pneumologie. 2000. V. 54. № 3. P. 104.
25. Boonsawat W. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. № 9. P. 1067.
26. Rubinfeld A.R. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. № 4. P. 735.
27. Liggett S.B. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. № 4. Pt. 2. P. 156.
28. Kips J.C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 3. Pt. 1. P. 996.
29. Juniper E. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 14. № 5. P. 1038.
30. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. № 20. P. 1405.
31. Barnes P.J. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
32. FitzGerald J.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. № 3. Pt. 1. P. 427.
33. Stahl E. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. № 9. P. 1061.
34. Ind P.W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. № 4. P. 859.
35. Barnes P. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 2. Pt. 2. P. 10.
36. Moore R.H. et al. // Chest. 1998. V. 113. № 4. P. 1095.
37. Maneechotesuwan K. et al. // Chest. 2005. V. 128. № 4. P. 1936.
38. Wallin A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. № 1. P. 79.
39. Aziz I. et al. // Chest. 2000. V. 118. № 4. P. 1049.
40. Overbeek S.E. et al. // Chest. 2005. V. 128. № 3. P. 1121.
41. Centanni S. et al. // Respiration. 2000. V. 67. № 1. P. 60.
42. Guhan A.R. et al. // Thorax. 2000. V. 55. № 8. P. 650.
43. Cazzola M. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 411.
44. Cazzola M. et al. // Drugs. 2005. V. 65. № 12. P. 1595.
45. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop Report. 2004. P. 93.
46. Nelson H.S. et al. // Chest. 2006. V. 129. № 1. P. 15.
47. Wolfe J. et al. // Chest. 2006. V. 129. № 1. P. 27. ●

Книги издательства "АТМОСФЕРА"



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова. 200 с.

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.