

Н.М.Ненашева

Длительно действующие β_2 -агонисты в терапии бронхообструктивных заболеваний легких

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздравсоцразвития России, кафедра клинической аллергологии: 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

N.M.Nenasheva

Long-acting β_2 -agonists in treatment of obstructive lung diseases

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilating therapy, formoterol.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитическая терапия, формотерол.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются разными заболеваниями с различным профилем воспаления, однако они имеют общее патофизиологическое проявление — бронхообструкцию. В основе сужения дыхательных путей при БА и ХОБЛ лежат следующие процессы: сокращение гладких мышц бронхов, отек слизистой дыхательных путей, гиперсекреция слизи и образование слизистых пробок, утолщение стенки бронхов в результате ремоделирования. Безусловно, самым первостепенным проявлением, с точки зрения угрозы жизни и возможного устранения с помощью фармакотерапии, является бронхоспазм. Поэтому средства для купирования бронхоспазма — бронходилататоры — называют "препаратами спасения". Они обязательно входят в терапию при всех формах БА и ХОБЛ. К бронходилататорам относятся препараты нескольких классов: β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и метилксантины. Наиболее широко в лечении БА и ХОБЛ применяются ингаляционные β_2 -агонисты, которые, в зависимости от начала действия, делятся на быстрые и медленные (табл. 1).

Продолжительность действия β_2 -агонистов тесно связана с размером молекулы препарата и ее химическими свойствами. Небольшие гидрофильные молекулы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) легко

растворяются в слизи, покрывающей эпителий бронхов, и быстро (в течение нескольких минут) связываются с рецепторами, что объясняет быстрое начало действия. Однако из-за высокой гидрофильности они быстро "вымываются" из зоны рецептора, что обуславливает относительно небольшую продолжительность их бронхолитического действия (4–6 ч). Длинные липофильные молекулы (сальметерол, формотерол) быстро депонируются в клетках слизистой оболочки бронхов и долгое время задерживаются в них, обеспечивая длительный эффект. Сальметерол и формотерол имеют приблизительно одинаковую продолжительность бронхолитического действия, но скорость его развития у этих лекарственных средств различается. Формотерол является умеренно липофильным препаратом. Это позволяет ему быстрее взаимодействовать с рецептором, что обеспечивает быстрое (спустя минуты) начало действия и дает возможность применять формотерол для купирования бронхоспазма в качестве средства "скорой помощи". С другой стороны, препарат проникает во внутреннюю (липофильную) область клеточной мембраны, откуда он постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком β_2 -адренорецептора. Кроме того, продолжительность действия формотерола зависит от концентрации (т. е. от количества депонированных молекул) [1].

Таблица
Классификация ингаляционных β_2 -агонистов

Начало действия β_2 -агониста	Препараты	
	короткого действия (4–6 ч)	длительного действия (12 ч)
Быстрое (в течение 3–5 мин)	Сальбутамол – 100 мкг на ингаляцию (Вентолин, Саламол Эко, Саламол Эко Легкое Дыхание)	Формотерол – 4,5; 6; 9; 12 мкг на ингаляцию (Окис Турбухалер, Форадил, Атимос, Форадил Комби, входит в состав Симбикорта и Фостера)
	Фенотерол – 100 мкг на ингаляцию (Беротек, входит в состав Беродуала вместе с ипратропиума бромидом)	Индакатерол 150, 300 мкг на ингаляцию (Онбрез). Длительность бронхолитического действия – 24 ч, показан для терапии ХОБЛ
	Тербуталин	
Медленное (через 10–20 мин)		Сальметерол – 25, 50 мкг (входит в состав Серетиды и Тевакомба)

Формотерол характеризуется дозозависимым бронхолитическим действием, в отличие от сальметерола. Благодаря высокой липофильности сальметерол практически не задерживается на поверхности дыхательных путей, а сразу депонируется в мембране клетки, после чего его молекулы медленно перемещаются к активной области β_2 -адренорецептора. Поэтому активация рецепторов и соответственно терапевтическое действие начинаются не сразу, а спустя примерно 10–20 мин, вследствие чего сальметерол не применяют для купирования острого бронхоспазма. Длинная цепь молекулы сальметерола прочно прикрепляется к клеточной мембране, а ее активный центр способен неоднократно активировать рецептор, что и обеспечивает высокую продолжительность действия этого препарата. Таким образом, связь сальметерола с рецептором является обратимой и неконкурентной, а потому выраженность его эффекта и продолжительность действия не зависят от дозы [2].

Из побочных эффектов β_2 -агонистов наиболее часто встречаются тахикардия, тремор, головная боль. Длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) различаются между собой по широте терапевтического диапазона и, соответственно, риску развития указанных побочных эффектов. Формотерол, в отличие от сальметерола, имеет широкий терапевтический диапазон, что позволяет гибко дозировать бронхолитическую терапию. Это свойство молекулы, а также быстрый бронхолитический эффект обеспечивают возможность дополнительного применения формотерола по потребности у больных БА (на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами – иГКС) и ХОБЛ. У больных БА такая потребность не должна превышать 2 раза в неделю.

Таким образом, ингаляционные ДДБА являются самыми современными бронхорасширяющими средствами, сочетающими высокую эффективность и длительность бронхолитического действия.

Место ДДБА в терапии БА

Многочисленными исследованиями и опытом реальной клинической практики доказано, что иГКС наиболее эффективны в поддерживающей терапии БА (уровень доказательности А). При этом эффект иГКС имеет дозозависимый характер, т. е. контроль над заболеванием может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз (уровень доказательности А). Однако с повышением доз данных препаратов увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов (уровень доказательности А). Поэтому при отсутствии контроля над БА добавление к иГКС препаратов другого класса следует предпочесть увеличению доз иГКС (уровень доказательности А), как рекомендуется в Глобальной инициативе по лечению и профилактике бронхиальной астмы пересмотра 2010 г. [3]. Наиболее приемлемой оказалась стратегия добавления к иГКС препаратов ДДБА, позволяющая достигнуть контроля над патологией без применения больших доз иГКС. На рис. 1 представлены результаты одного из многочисленных

исследований, демонстрирующих эффективность стратегии добавления ДДБА формотерола к терапии беклометазона дипропионатом, по сравнению с удвоением дозы последнего [4]. В настоящее время собрана большая доказательная база по эффективности фиксированных комбинаций иГКС и ДДБА в лечении персистирующей БА. Применение этих препаратов способствует уменьшению количества обострений БА, госпитализаций, назначения системных ГКС. Такая комбинация положительно влияет на соотношение эффективность / безопасность, поскольку в 2 раза повышает клинический эффект кортикостероида без увеличения частоты нежелательных побочных явлений. Кроме того, иГКС и ДДБА показали способность к синергизму на клеточном уровне при воздействии на рецепторы. Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы β_2 -агонисты увеличивают ядерную транслокацию глюкокортикоидных (ГК) рецепторов и непрямым путем оказывают влияние на них через активацию митоген-активированной протеинкиназы. ДДБА активируют неактивные ГК-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидзависимой активации. В свою очередь иГКС повышают экспрессию гена β_2 -адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране. Кроме того, иГКС препятствуют десенситизации β_2 -адренорецепторов [5].

В исследовании *C. Grainge et al.* была показана значимость бронхолитической терапии БА [6]. Авторы продемонстрировали стимулирующее влияние бронхоконстрикции, вне зависимости от воспаления, на ремоделирование бронхиальной стенки у больных БА. У 48 пациентов с БА изучали влияние на процесс ремоделирования бронхиальной стенки в результате повторных эпизодов бронхоконстрикции, вызванной аллергеном (клещом домашней пыли) или метахолином по сравнению с контролем (применялся физиологический раствор). Признаки эозинофильного воспаления в слизистой были отмечены только в ответ на провокацию аллергеном, вместе с тем ал-

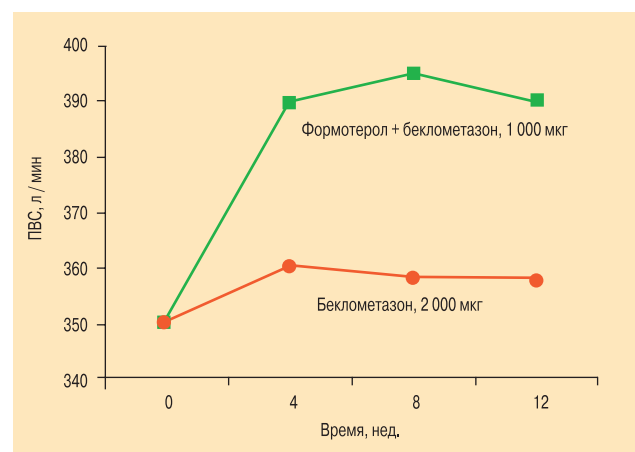


Рис. 1. Эффективность добавления к терапии формотерола в сравнении с удвоением дозы иГКС [4]

лерген и метахолин одинаково влияли на ремоделирование бронхиальной стенки, вызывая утолщение базальной мембраны и усиленное отложение гликогена (рис. 2). Эти механизмы имеют важное потенциальное влияние на терапию БА, еще раз подчеркивая необходимость профилактики бронхоспазма у больных БА.

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА является эффективной в лечении БА начиная с 3-й ступени. В современных международных рекомендациях по БА [3], а также в руководствах контролируемых организаций, таких как FDA (Американское агентство по контролю за продуктами питания и препаратами) [7], подчеркивается, что ДДБА (сальметерол и формотерол) не должны применяться при БА в форме систематической монотерапии, поскольку такое лечение может маскировать хроническое воспаление в нижних дыхательных путях и повышать риск развития тяжелых обострений. ДДБА для лечения персистирующей БА должны назначаться только в комбинации с иГКС.

Место ДДБА в терапии ХОБЛ

В соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких [8], постоянное лечение одним или несколькими длительнодействующими бронхолитиками составляет основу терапии ХОБЛ начиная со II (средней тяжести) стадии заболевания. ДДБА более эффективны и удобны, чем короткодействующие β_2 -агонисты – КДБА (уровень доказательности А). Кроме того, они многофункциональны и оказывают не только бронхолитическое, но и мукорегуляторное действие, повышают толерантность к физической нагрузке, снижают легочную гипертензию, тормозят развитие легочного сердца. Значимым эффектом бронхолитической терапии при ХОБЛ является уменьшение гиперинфляции легких, т. к. именно с увеличением остаточного объема легких (ООЛ),

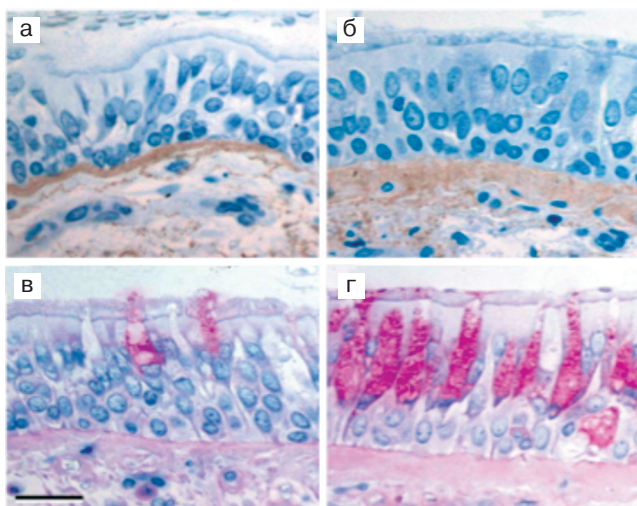


Рис. 2. Утолщение базальной мембраны и увеличение числа бокаловидных клеток после бронхопровокационного теста (БПТ) с метахолином [6]: а, в – дыхательный эпителий до БПТ; б, г – дыхательный эпителий после БПТ с метахолином; а, б – антитела к коллагену III типа (иммуногистохимия); в, г – бокаловидные клетки (ШИК-окрашивание)

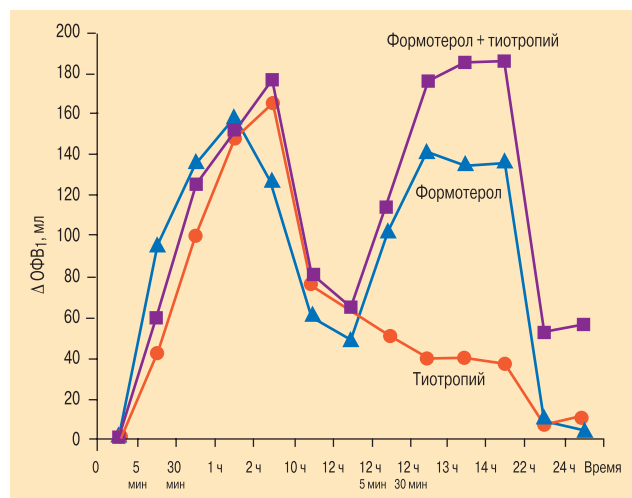


Рис. 3. Влияние комбинации формотерола и тиотропия на сохранение функции легких (Δ ОФВ₁ в течение 24 ч) у больных ХОБЛ [11]

объема и емкости закрытия легких (ОЗЛ и ЕЗЛ) связаны тяжесть одышки и низкая толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ. ДДБА могут уменьшать воздушные ловушки и одышку, увеличивая переносимость физической нагрузки и повышая качество жизни больных [9, 10]. С этой точки зрения, особенно важно воздействие бронхолитика на дистальные отделы бронхов, который является наиболее эффективным в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля.

Во многих клинических исследованиях получены данные о высокой эффективности комбинации ДДБА и антихолинергических препаратов. *S. Terzano et al.* продемонстрировали эффективность комбинированной терапии формотеролом (Атимос®) в дозированном аэрозольном ингаляторе (ДАИ) и тиотропия (Спирива® Хандихалер) у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [11]. Данная комбинация оказалась эффективнее в отношении прироста объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) (рис. 3), сокращения потребности в КДБА, уменьшения индекса одышки, по сравнению с эффектом этих препаратов в форме монотерапии. Таким образом, применение при ХОБЛ монотерапии ДДБА или их комбинации с антихолинергическими препаратами является эффективным и безопасным.

Экстрамелкодисперсные аэрозоли

В качестве монотерапии или в комбинации с ДДБА иГКС составляют основу эффективной фармакотерапии БА, однако известно, что некоторые пациенты (как правило, с тяжелой БА) не достигают уровня оптимального контроля, даже получая высокие дозы иГКС или комбинированные препараты – иГКС / ДДБА. Возможно, у таких больных назначаемые препараты не достигают дистального отдела легких, и воспаление в мелких бронхах продолжает персистировать, приводя к раннему закрытию дыхательных путей и образованию воздушных ловушек. В этом контексте представляет интерес и активно исследуется возможность влияния на воспаление в мелких дыхательных путях (бронхи, имеющие внутренний

диаметр ≤ 2 мкм) с помощью экстрамелкодисперсных форм иГКС и ДДБА, содержащих гидрофторалканы (ГФА) в качестве пропеллента. Такие препараты появились в последнее время в соответствии с международным Монреальским соглашением 1987 г. "Субстанции, вызывающие истощение озонового слоя земли". Размер частиц лекарственного препарата в ГФА-ДАИ значительно меньше, чем в обычном хлорфторуглеродном (ХФУ) ДАИ (средний аэродинамический диаметр частиц — от 1 до 2 мкм). Это обусловлено тем, что в ГФА-ДАИ (ГФА 134а, норфлуран) активное вещество находится, как правило, в виде раствора, тогда как в ХФУ-содержащих аэрозолях — в виде суспензии. В экстрамелкодисперсных аэрозолях респираторная фракция частиц имеет меньший размер, за счет чего увеличивается легочная депозиция лекарственного препарата и оптимизируется его распределение в различных отделах дыхательных путей, включая мелкие бронхи. Применение экстрамелкодисперсных ДАИ, содержащих иГКС, показало их клиническую эффективность при использовании в 2,5 раза меньшей дозы препарата, по сравнению с ХФУ-ДАИ, что может свидетельствовать об улучшении легочной депозиции и распределения препарата [12–14].

ДАИ-ГФА с β_2 -агонистами — салбутамолом, фенотеролом, тербуталином, сальметеролом и формотеролом — успешно применяются в клинической практике с конца XX — начала XXI в. Несмотря на увеличение респираторной фракции, доза этих препаратов как для купирования острого бронхоспазма, так и для поддерживающей и превентивной терапии идентична содержащейся в ингаляторах с сухим порошком [15].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен лишь один ДДБА (формотерол) в форме экстрамелкодисперсного ГФА-ДАИ (норфлуран), выпускаемый под торговым названием Атимос®. Эффективность этого препарата была изучена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании в сравнении с формотеролом из дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) Аэролайзер у больных среднетяжелой и тяжелой стабильной БА [16]. В качестве первичного эффективного параметра оценивали средневзвешенную по времени (за 12 ч после применения 1 дозы препарата) величину ОФВ₁. Среднее значение ОФВ₁ после 12 мг формотерола ДАИ-ГФА было значимо выше, чем ОФВ₁ после плацебо и не отличалось от такового после 12 мг формотерола из ДПИ (рис. 4). В данном исследовании была продемонстрирована эквивалентность бронхолитического эффекта дозы формотерола 12 мг, доставляемой с помощью ГФА-ДАИ и ДПИ. Однако исследователями было отмечено несколько более быстрое начало бронхолитического эффекта: после применения формотерола из ГФА-ДАИ медиана составила 5 мин, тогда как после применения того же препарата из ДПИ — 7 мин. Длительность эффекта также оказалась немного больше у формотерола из ГФА-ДАИ. Эти наблюдения, вероятно, можно объяснить экстрамелкодис-

перным размером частиц формотерола ГФА-ДАИ, увеличенной легочной фракцией и быстрым и равномерным распределением препарата в дыхательных путях пациентов. Пациенты одинаково хорошо переносили формотерол как из ГФА-ДАИ, так и из ДПИ: не было зарегистрировано изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений, параметров электрокардиографии, уровня калия в сыворотке. Паттерн повышения глюкозы крови был ожидаем и характерен для β_2 -агонистов [16].

Аналогичные результаты были получены в отечественном исследовании, в котором у больных БА сравнивалась эффективность применения формотерола в виде ДАИ на основе технологии Модулит (Атимос®), и формотерола в виде ДПИ (Форадил) [17]. Оба ДДБА использовались в сочетании с иГКС, а в группе контроля применяли иГКС с КДБА. Кроме того, изучалась безопасность данных препаратов в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболические показатели. В результате лечения в течение 2 мес. во всех группах с высокой достоверностью ($p < 0,0001$) улучшились показатели качества жизни по всем критериям. В группе, получавшей формотерол из ДАИ, динамика критериев качества жизни была выше, чем в других группах, что указывает на высокую лояльность пациентов к ДАИ. Функциональные показатели легких — ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) — также достоверно улучшились во всех 3 группах (рис. 5). Прирост ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПСВ в обеих группах, получавших формотерол, был несколько выше, чем при терапии иГКС и КДБА. По влиянию на спирометрические показатели формотерол в форме ДПИ и формотерол в ДАИ (Атимос) не различались. Авторы не выявили отрицательную динамику клинических показателей безопасности (артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушения ритма сердца) или других нежелательных эффектов ни в одной из групп больных БА. Длительность интервала QT и средние показатели гликемии на фоне приема ДДБА (как формотерола в ДПИ, так и формотерола в ДАИ) также достоверно не изменились [17].

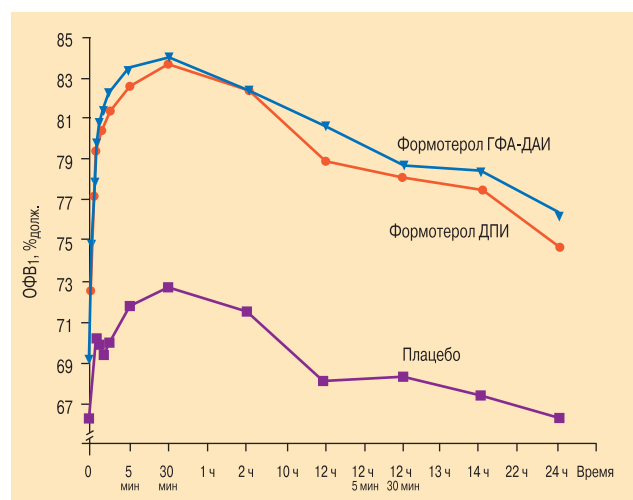


Рис. 4. Динамика изменения ОФВ₁ после ингаляции 1 дозы формотерола ДАИ-ГФА, формотерола в ДПИ и плацебо [16]

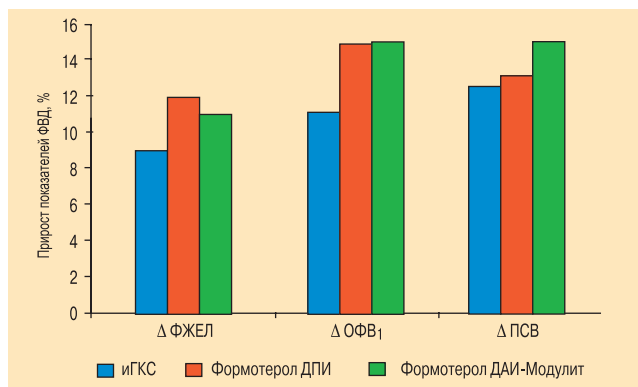


Рис. 5. Прирост функциональных показателей в группах больных БА через 2 мес. терапии по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) [17]

Еще одним безусловным преимуществом препарата Атимос® является система доставки. Как известно, большинство ошибок, совершаемых пациентами при ингаляции, связано именно с ДАИ. Однако в данном случае благодаря технологии Модулит удается избежать этих проблем. Преимущества данной технологии заключаются в стабильности и эквивалентности доставляемой дозы препарата, меньшей скорости его частиц и большей продолжительности генерируемого аэрозольного облачка, что способствует меньшему осаждению препарата в ротоглотке и крупных дыхательных путях, предотвращая развитие местных нежелательных эффектов (першения, кашля, рефлекторного бронхоспазма). Технология позволяет доставлять формотерол в легкие вне зависимости от состояния бронхиальной проходимости, что было продемонстрировано в сравнительном исследовании с использованием радиометок у здоровых добровольцев, больных БА и ХОБЛ [18].

Таким образом, применение технологии Модулит позволяет генерировать экстрамелкодисперсные (1,0–2,0 мкм) частицы аэрозоля, способные гомогенно распределяться по всему бронхиальному дереву, включая мелкие бронхи, при этом удается избежать ошибок, связанных с координацией вдоха и активацией ингалятора.

Заключение

ДДБА для лечения персистирующей БА применяются только в комплексе с иГКС. Комбинация указанных препаратов является самой эффективной стратегией фармакотерапии БА. ДДБА в качестве монотерапии или в сочетании с антихолинэргическими препаратами составляют основу терапии ХОБЛ начиная со II стадии заболевания. Фармакологические свойства молекулы формотерола делают этот ДДБА препаратом выбора для лечения БА и ХОБЛ.

Литература

1. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52 (26): 2145–2160.

2. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (Suppl. B): S7–S11.
3. GINA, 2010. <http://www.ginasthma.com>
4. Mitchell C., Jenkins C, Scicchitano R, Rubinfeld A. Adding formoterol is more effective and safer than doubling the dose of inhaled steroids in moderately severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: A197 (abstr.).
5. Black J.L., Oliver B.G.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists. *Chest* 2009; 136: 1095–1100.
6. Grainge C, Lau L., Ward J. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2006–2015.
7. Chowdhury B.A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1169–1171.
8. GOLD, 2010. <http://www.goldcopd.com>
9. Sears M.R. Long-acting bronchodilators in COPD. *Chest* 2008; 133: 1057–1058.
10. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: A systematic review. *Chest* 2008; 133: 1079–1087.
11. Terzano C., Petroianni A., Conti V. et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Res. Med.* 2008; 102: 1701–1707.
12. Davies R.J., Stampone P., O'Conner B.J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbene beclomethasone dipropionate at approximately half the total dose. *Res. Med.* 1998; 92 (Suppl. A): 23–31.
13. Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P. et al. Hydrofluoroalkane-134a Beclomethasone Dipropionate, 400 mg, is as effective as chlorofluorocarbon Beclomethasone Dipropionate, 800 mg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115 (2): 343–351.
14. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1215–1222.
15. Цой А.Н. Фиксированная комбинация ультрамелкодисперсных дозированных аэрозолей беклометазона дипропионата / формотерола: слагаемые успеха. *Consilium Medicum* 2008; прил. "Болезни органов дыхания": 39–45.
16. Bousquet J., Huchon G., Leclerc V. et al. A randomized double-blind, double-dummy, single-dose efficacy crossover trial comparing Formoterol-HFA (pMDI) versus Formoterol-DPI (Aerolizer™) and placebo (pMDI or Aerolizer™) in asthmatic patients. *Respiration* 2005; 72 (Suppl. 1): 6–12.
17. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2007; 4: 32–35.
18. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP / Formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (3): 137–148.

Информация об авторе

Ненашева Наталья Михайловна – д.м.н., проф. кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздравсоцразвития России; тел.: (499)196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Поступила 08.12.11
© Ненашева Н.М., 2011
УДК 616.24-036.12-085.234