

ПРИМЕНЕНИЕ β_2 -АГОНИСТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Основным звеном патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является хроническое воспаление, приводящее к бронхиальной обструкции. Учитывая механизм развития ХОБЛ, ключевая роль в базисной терапии заболевания принадлежит бронхолитикам, среди которых важное место занимают β_2 -агонисты.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, β_2 -агонисты, ингаляторы, активируемые вдохом

Хроническое воспаление при ХОБЛ – основное звено патогенеза и причина прогрессирования заболевания. Главными компонентами воспалительного процесса являются оксидативный стресс, протеолитическая деструкция тканей, иммунная недостаточность и колонизация микроорганизмов. В ходе развития воспаления выделяется большое число провоспалительных медиаторов, под влиянием которых формируются основные патофизиологические компоненты ХОБЛ, приводящие в первую очередь к бронхиальной обструкции.

В свою очередь бронхиальная обструкция при ХОБЛ состоит из двух компонентов: обратимого и необратимого [1]. Обратимый компонент (отек, гиперсекреция, бронхоспазм) обусловлен непосредственно воспалительной реакцией, возникающей под влиянием провоспалительных медиаторов (ИЛ-8, ФНО- α , нейтрофильных протеаз и свободных радикалов), которая может быть устранена посредством медикаментозной терапии. Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется эмфиземой легких и перибронхиальным фиброзом.

■ Применение бронходилататоров является базисной терапией, т. е. лечением, обязательным при ХОБЛ. Все остальные лекарственные препараты и методы лечения должны применяться в сочетании с препаратами базисной терапии

В современном понимании бронхиальная обструкция считается главным и универсальным источником всех последующих патологических изменений, развивающихся при ХОБЛ. Поэтому применение бронходилататоров является базисной терапией, т. е. лечением, обязательным при ХОБЛ. Все остальные лекарственные препараты и методы лечения должны применяться в сочетании с препаратами базисной терапии.

В рекомендациях ВОЗ относительно бронходилатационной терапии ХОБЛ вне обострения указано следующее:

- бронходилатационная терапия – основная в лечении ХОБЛ;
- ингаляционная терапия предпочтительнее;
- выбор между β_2 -агонистами, холинолитиками, теофиллином или их комбинациями зависит от доступности препарата, его влияния на выраженность симптомов и переносимости;
- бронходилататоры назначаются либо «по потребности», либо систематически применяются для предотвращения или уменьшения выраженности симптомов.

По данным последних рекомендаций Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 2013 г., для пациентов группы А (ХОБЛ легкой степени тяжести) препаратами первой линии терапии являются β_2 -агонисты короткого действия или сочетание β_2 -агонистов короткого действия с м-холиноблокаторами короткого действия. В группах В, С, D (ХОБЛ средней и тяжелой степени) применение β_2 -агонистов является альтернативным вариантом лечения [2].

■ ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА β_2 -АГОНИСТОВ

Широкое внедрение в клиническую практику селективных β_2 -агонистов началось в 1970-х гг. Препараты этой группы обладают быстрым развитием эффекта, оказывают мощное бронхорасширяющее действие и при этом незначительно влияют на β_1 -адренорецепторы, преобладающие в органах сердечно-сосудистой системы.

Действие β_2 -агонистов короткого действия начинается в течение нескольких минут, достигает пика через 15–30 мин и продолжается в течение 4–5 ч. Их бронходилатирующее действие обеспечивается посредством стимуляции β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток. Кроме того, под влиянием β_2 -агонистов происходит увеличение концентрации аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к учащению биения ресничек эпителия и улучшению функции мукоцилиарного транспорта [3]. Регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия и их использование по потребности улучшает показатели объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁) и уменьшает выраженность симптомов (уровень доказательности В) [4].

James I. с соавт. проводили сравнение эффективности применения β_2 -агонистов и м-холинолитиков у больных с бронхиальной астмой и ХОБЛ. В исследовании участвовало 813 пациентов. Результаты исследования показали, что у больных с ХОБЛ на фоне терапии β_2 -агонистом салбутамолом произошло достоверное увеличение ОФВ₁ на 22,3%, а форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – на 18,56%, а в группе больных, получающих м-холинолитик ипратропиум, значение ОФВ₁ возросло на 18,35%, а ФЖЕЛ – на 16,2% [5].

■ Сальбутамол – наиболее распространенный бронходилататор, используемый в виде ДАИ

■ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ β_2 -АГОНИСТОВ

Оптимальным способом доставки β_2 -агонистов является ингаляционный. Именно он обеспечивает максимальное попадание лекарственного вещества в дыхательные пути и минимальную системную абсорбцию при размерах частиц 205 мкм. В России в настоящее время применяются два препарата из группы селективных β_2 -агонистов короткого действия, выпускаемые в форме дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ): фенотерол и салбутамол.

Салбутамол – наиболее распространенный бронходилататор, используемый в виде ДАИ. При его ингаляции с применением данного способа доставки только 10–20% дозы попадает в дыхательные пути. Остальная часть препарата задерживается в ингаляционном устройстве или оседает в ротоглотке, а затем проглатывается пациентом. Часть дозы, оставшейся в дыхательных путях, абсорбируется тканями легких, попадает в системный кровоток и в результате частично метаболизируется в печени и выводится преимущественно с мочой в неизменной форме или в виде фенольного сульфата.

Большая часть дозы салбутамол выводится в течение 72 ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3,7–5 ч. Однако концентрация лекарства в организме будет во многом зависеть от техники и скорости проводимой ингаляции. Таким образом, одним из важных требований к ингаляционной системе является ее способность повышать терапевтический потенциал лекарственных средств и препятствовать развитию нежелательных явлений.

При использовании ДАИ пациенты должны соблюдать определенные правила техники ингаляции. Тем не менее синхронизация вдоха и нажатия на баллончик – непростая задача, и многие пациенты, даже опытные, совершают ошибки при проведении ингаляции с помощью ДАИ, что существенно уменьшает доставку бронхолитика в дистальные дыхательные пути. В результате этого увеличивается время наступления и снижается продолжительность бронхолитического эффекта, что ведет к снижению эффективности и безопасности терапии.

Одним из способов устранить проблему дискоординации вдоха и активации ингалятора, облегчить освоение ингаля-

ционной техники является использование ДАИ, активируемого вдохом пациента. Как следует из названия, для активации такого ингалятора не требуется нажимать на баллончик и синхронизировать это нажатие с началом вдоха: активация происходит за счет самого вдоха.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СПОСОБОВ ДОСТАВКИ β_2 -АГОНИСТОВ

Успешное применение салбутамол в форме ДАИ, активируемого вдохом, показало многоцентровое исследование «СВОБОДА», целью которого явилось проведение сравнения эффективности и безопасности применения салбутамол в форме ДАИ, активируемого вдохом, и доставки этого препарата с помощью традиционного ДАИ. Исследование показало высокую комплаентность при использовании ДАИ, активируемого вдохом, по сравнению с обычным ДАИ [6]. По мнению пациентов, наиболее значимым эффектом от применения ДАИ, активируемого вдохом, явилось снижение выраженности одышки при физической нагрузке (наиболее специфичный критерий для больных ХОБЛ). При использовании бронхолитика короткого действия салбутамол в форме обычного ДАИ пациенты часто отмечали тремор верхних конечностей. Эти жалобы исчезали в среднем на 18–19 суток при использовании ДАИ, активируемого вдохом.

■ Одним из способов устранить проблему дискоординации вдоха и активации ингалятора, облегчить освоение ингаляционной техники является использование ДАИ, активируемого вдохом пациента

На кафедре общей врачебной практики Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко профессором А.В. Будневским с соавт. было проведено сравнительное рандомизированное перекрестное исследование по изучению эффективности и безопасности β_2 -агонистов короткого действия: салбутамол в форме ДАИ, активируемого вдохом, и фенотерола, доставляемого с помощью обычного ингалятора. В работу были включены 60 пациентов, страдающих ХОБЛ. Результаты проведенного исследования показали, что короткодействующие β_2 -агонисты фенотерол и салбутамол эффективно контролируют клинические симптомы со стороны органов дыхания и ОФВ₁ у больных на ранних стадиях ХОБЛ. Использование салбутамол характеризуется достоверно более низким числом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом бронхолитиков. Так, в группе больных, получавших салбутамол, частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла $78,6 \pm 1,5$ уд/мин, а в группе пациентов, которым были назначены ингаляции фенотерола – $83,0 \pm 1,5$ уд/мин соответственно. Больные ХОБЛ допускали меньшее число ошибок при использовании ДАИ,

активируемого вдохом, по сравнению с обычным ДАИ, что связано с несложной техникой применения данного ингалятора [7].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что проведенные исследования оценили применение ДАИ, активируемого вдохом, как один из наилучших способов доставки β_2 -агонистов.

■ Короткодействующие β_2 -агонисты фенотерол и салбутамол эффективно контролируют клинические симптомы со стороны органов дыхания и ОФВ₁ у больных на ранних стадиях ХОБЛ. Использование салбутамола характеризуется достоверно более низким числом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с приемом бронхолитиков

По мнению пациентов, лучший ингалятор – тот, который доступен по цене, удобен в использовании, не требует посторонней помощи в процессе применения. С точки зрения врачей, ингаляторы должны обеспечивать максимальное поступление препаратов в легкие и ограничивать орофарингеальную фракцию (количество препарата, остающегося после вдоха в ротовой полости и глотке). При этом доставка лекарства не должна зависеть от особенно-

стей дыхания пациента, скорости вдоха и наличия в этот момент выраженной бронхиальной обструкции. С учетом этих требований применение ДАИ, активируемого вдохом, безусловно, является предпочтительным. Однако не следует забывать, что нередко пациенты нуждаются в лечении, требующем сочетания β_2 -агонистов короткого действия и м-холинолитиков. При использовании одновременно двух ингаляторов с различными способами доставки у больных ХОБЛ также могут возникнуть трудности в соблюдении техники ингаляции. В этом случае ингаляторами выбора могут стать ДАИ с удобной дозой препарата 100 мкг (для салбутамола), с доступной ценой и привычной техникой использования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной терапией для больных ХОБЛ является ингаляционное применение β_2 -агонистов. Преимуществом данного вида лечения является возможность создания высокой концентрации препарата в бронхиальном дереве и уменьшения при этом нежелательных явлений. Применение различных способов доставки лекарственных препаратов, возможность выбора наиболее эффективного и безопасного из них для конкретного пациента на сегодняшний день является приоритетной задачей клиницистов и ученых-медиков. Использование в клинической практике ДАИ, активируемых вдохом, позволяет успешно ее решить.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence and future trends. *Lancet*, 2007, 370: 765-773.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20/pdf
3. Пульмонология. Национальное руководство краткое издание. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: «Гэотар-Медиа», 2013.
4. Sestini P, Cappiello V, Aliani M et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med.*, 2006, 19: 127-36.
5. James I. Therapeutic Responses in Asthma and COPD. Bronchodilators. *CHEST*, 2004, 126: 125s-137s.
6. Шмелев Е.И. Амбулаторное лечение больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Результаты Всероссийской программы «СВОБОДА»). *Consilium Medicum*, 2007, 9: 58-63.
7. Будневский А.В. Сравнительная эффективность и безопасность β_2 -агонистов короткого действия на ранних стадиях ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2008, 1: 40-44.