

УДК 615.234:615.451.35:616-08

О. Л. ХАЛЄЄВА, Л. О. ПЕЧЕНІЗЬКА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЗАСТОСУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ БРОНХОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

У статті розглянуті основні питання клінічної фармакології інгаляційних β_2 -агоністів, які використовуються для лікування бронхіальної астми. Наведені сучасні уявлення про механізм дії, фармакодинаміку і фармакокінетику цих препаратів та відомості про їх ефективність і безпеку.

Ключові слова: β_2 -агоністи, інгаляційні препарати, бронхіальна астма.

Бронхіальна астма (БА) – імунозалежне хронічне захворювання, в патогенезі якого особливе значення мають порушення як клітинної, так і гуморальної ланки імунної системи, а також зміни місцевого імунітету дихальних шляхів. Хронічне алергічне запалення дихальних шляхів зумовлює розвиток бронхіальної гіперреактивності, що призводить до генералізованої обструкції бронхів різного ступеня вираженості. Захворювання проявляється у вигляді рецидивуючої приступообразної задухи, виникаючої внаслідок бронхоспазму, гіперсекреції та набряку слизової оболонки бронхів [7].

За даними ВООЗ у світі налічується біля 100 млн людей з БА. За останні два десятиліття значно збільшилася кількість хворих БА, і спостерігалася тенденція до більш тяжкому перебігу хвороби [3]. Рівень захворюваності в Україні становить від 4 до 8%, а це більш 2 млн наших співгромадян. Дуже серйозною проблемою БА є серед дітей. Цим захворюванням страждає 6-8 % дітей у віці від 6 до 14 років. При загостренні може виникати загроза життю хворого. Тому велику актуальність набуває проблема підвищення ефективності лікування цього захворювання.

Мета даного повідомлення дати сучасне уявлення про механізм дії, фармакодинаміку і фармакокінетику нових високоефективних препаратів, що використовуються у фармакотерапії БА, успішність якої забезпечується тільки в тому випадку, коли поради клінічного провізора і дії лікуючого лікаря будуть спиратися на сучасні знання клінічної фармакології.

При лікуванні БА інгаляційний шлях доставки лікарських засобів має цілу низку переваг порівняно з ін'єкційним і призначенням препаратів внутрішньо. Головною перевагою інгаляційного шляху доставки є можливість досягнення високої локальної концентрації лікарського засобу і мінімальне потрапляння його у системний кровоток, що забезпечує хороший терапевтичний ефект і знижує ризик розвитку системних небажаних лікарських реакцій [7].

До інгаляційних бронхолітичних засобів належать β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол) і тривалої дії (сальметерол, формотерол) [14], М-холінолітики (іпратропію бромід, тіотропію бромід) [1].

В основу класифікації β_2 -адреностимуляторів покладено час початку та тривалість дії (табл. 1).

Таблиця 1

КЛАСИФІКАЦІЯ β_2 -АГОНІСТІВ (А. Н. ЦОЙ ТА ІН., 2009)

Параметри фармакодинаміки		Тривалість дії	
		Коротка (кілька годин)	Тривала (біля 12 годин)
Початок дії	Швидкий (секунди, хвилини)	Сальбутамол Фенотерол	Формотерол
	Повільний (біля 30 хвилини)		Сальметерол

β_2 -Адренорецептори знаходяться у гладкій мускулатурі дихальних шляхів і легенів. β_2 -Адренорецептори – поліпептидний ланцюжок з кількох сотень нуклеотидів. Структура, що відповідає за взаємодію з агоністом, розташована на зовнішній поверхні клітини. Усередині

© Халєєва О. Л., Печенізька Л. О., 2013

клітини рецептори пов'язані з регуляторними G-протеїнами різних типів.

При стимуляції β_2 -адренорецепторів відбувається взаємодія G-протеїнів з аденілатциклазою, що призводить до активації цього ферменту і накопичення в клітинах цАМФ. Потім здійснюється активація специфічної кінази (протеїнкінази А), яка фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки, які здійснюють активне перенесення іонів кальцію з клітини в позаклітинний простір. Відбувається відкриття великих калієвих каналів, що активуються кальцієм, і перехід іонів калію в клітини гладеньких м'язів. Іони калію обумовлюють реполяризацію (розслаблення) м'язових волокон [9].

Інтенсивна стимуляція β_2 -адренорецепторів призводить до гальмування передачі сигналу (десенситизація рецепторів) і зниження кількості рецепторів на поверхні клітинної мембрани (інтернування рецепторів), а надалі до припинення синтезу нових рецепторів («down-регуляція»). В основі десенситизації рецепторів лежить фосфорилування цитоплазматичних ділянок рецептора цАМФ-залежними протеїнкіназами. Десенситизація спричиняє зниження відповіді на застосування β_2 -адреностимуляторів. Після припинення стимуляції β_2 -адренорецепторів відбувається відновлення їх активності через кілька годин. У разі «down-регуляції» на відновлення нормальної щільності рецепторів на поверхні клітин може знадобитися кілька діб [12]. Глюкокортикостероїди перешкоджають десенситизації β_2 -адренорецепторів, зумовленої регулярним використанням β_2 -адреностимуляторів і прискорюють відновлення їх активності [6].

β_2 -Адреностимулятори мають високу селективність по відношенню до β_2 -підвиду адренорецепторів [1].

Разом з бронхолітичним ефектом агоністи β_2 -адренорецепторів надають бронхопротекторну дію, виявляючи певну протизапальну активність. Вони блокують секрецію лейкотрієнів і виділення гістаміну тучними клітинами і еозинофілами, пригнічують активність фосфоліпази A_2 , зменшують проникність капілярів [13].

Препарати цієї групи істотно відрізняються між собою за активністю. Фенотерол і формотерол є повними, а сальбутамол і сальметерол - частковими агоністами β_2 -адренорецепторів. Часткові агоністи активують рецептори значно слабше, ніж повні. Відмінності в активності препаратів можна усунути призначенням часткових агоністів в більш високих дозах [14].

Тривалість і час початку дії β_2 -агоністів пов'язані з розміром молекули та її хімічними властивостями.

Молекула сальбутамолу має невелику довжину і гідрофільні властивості. Сальбутамол легко розчиняється у рідині, що оточує клітини, швидко зв'язується з β_2 -адренорецепторами і відразу діє. У той же час сальбутамол порівняно швидко видаляється з рідкого середовища, оточуючого рецептори, і його тривалість дії не перевищує 4-6 годин. Аналогічні властивості має фенотерол [1].

Формотерол є помірно ліпофільним лікарським засобом. Він швидко починає взаємодіяти з рецепторами і за часом початку ефекту не відрізняється від сальбутамолу. Завдяки ліпофільним властивостям формотерол проникає у внутрішню (ліпофільну) область клітинної мембрани, там накопичується, а потім поступово виділяється і повторно взаємодіє з β_2 -адренорецепторами. Депо формотеролу забезпечує тривалу дію препарату (12 годин) [4].

Інший β_2 -агоніст тривалої дії - сальметерол має довгу молекулу, яка за ліпофільністю в тисячу разів перевищує сальбутамол. Завдяки високій ліпофільності сальметерол не може циркулювати в рідкому середовищі, а відразу депонується в мембрані клітини. Потім молекули сальметеролу повільно переміщуються до активної області β_2 -адренорецептора, тому активація рецепторів відбувається не відразу, а приблизно через 30 хвилин. При цьому одна молекула препарату може неодноразово активувати один і той же рецептор, що забезпечує фармакологічний ефект протягом 12 годин [10].

Короткодійні β_2 -агоністи — сальбутамол і фенотерол (табл. 2) є препаратами вибору для усунення окремих симптомів і нападів БА, а також для профілактики астми фізичного зусилля [1].

Добова потреба в β_2 -агоністах для купірування виникаючих епізодів погіршення дихання є контролем за перебігом захворювання, який використовується при оцінці тяжкості перебігу БА. Збільшення потреби в β_2 -агоністах короткої дії або щоденне їх застосування для купірування симптомів є показником до призначення регулярної протизапальної терапії [3].

Препарати цієї групи представлені у вигляді дозованих аерозолів, розчинів для інгаляцій за допомогою небулайзера, порошкових інгаляторів [1].

Тривало діючі β_2 -агоністи (сальметерол та формотерол) використовуються для базисної терапії бронхіальної астми [1].

Формотерол має низку переваг у порівнянні з сальметеролом: швидкий початок дії; більш висока активність (повний агоніст); можливість багаторазового (до 8 разів на добу) застосування у хворих з більш тяжким перебігом БА (сальметерол на відміну від формотеролу призначають

ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ β_2 -АГОНІСТИ

Назва препарату	Фірма-виробник
Сальбутамол	
Вентолін Небули™	GlaxoSmithKline Export Ltd
Вентолін™ Евохалер™	GlaxoSmithKline Export Ltd
Небутамол®	Юрія-Фарм
Саламол Стери-неб	IVAX Pahraceuticals s.r.o
Саламол-Еко Саламол-Еко Легке дихання	Norton Waterford IVAX Pahraceuticals TEVA
Сальбутамол	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. GlaxoWellcome Production
Сальбутамол	Cipla Ltd
Сальбутамол-Інтелі	Laboratorio Aldo-Union S.A.
Сальбутамол-Нео	Микрофарм
Фенотерол	
Беровент-МФ	Микрофарм
Беротек®Н	Boehringer Ingelheim
Сальметерол	
Серевент™ Евохалер™	GlaxoSmithKline Export Ltd
Серобід®	Cipla Ltd
Формотерол	
Зафірон	Adamed
Фортікс	Laboratorios Liconsa S.A

Таблиця 3

КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ БРОНХОЛІТИКИ

Назва препарату	Фірма-виробник	Склад
Серетид™ Дискус™	Glaxo Operations UK Limited	Сальметеролу ксинафоат Флютиказону пропіонат
Серетид™ Евохалер™	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. GlaxoWellcome Production	Сальметеролу ксинафоат Флютиказону пропіонат
Серофло®	Cipla Ltd	Сальметеролу ксинафоат Флютиказону пропіонат
Симбікорт Турбухалер	AstraZeneca A.B.	Формотеролу фумарат Будесонід

тільки 1-2 рази на добу); кращий профіль безпеки [14].

Монотерапія формотеролом або сальметеролом мало ефективна [2, 11]. Їх потрібно застосовувати у комбінації з інгаляційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) (табл. 3).

β_2 -Агоністи тривалої дії та ІГКС діють на різні ланки запального процесу і здатні взаємодіяти на фармакодинамічному рівні. Так, ІГКС збільшують кількість β_2 -адренорецепторів, а β_2 -агоністи здатні активувати ГКС-рецептори. ІГКС і β_2 -агоністи можуть виступати як синергісти, пригнічуючи синтез цитокінів, полегшуючи апоптоз еозинофілів [5, 8].

Комбінована терапія здатна значно поліпшити функцію дихання, зменшити кількість нічних симптомів, знизити потребу в β_2 -агоністах короткої дії та число загострень БА [2, 11].

Через те, що β_2 -адренорецептори широко поширені в організмі, навіть сучасні селективні β_2 -адреностимулятори можуть викликати системні небажані ефекти. Вплив препаратів цієї групи на серцево-судинну систему полягає в їх позитивному хроно- та інотропному впливі на міокард, периферичній вазодилатації, проаритмічному ефекті, що проявляється в подовженні інтервалу QT на ЕКГ, а також у зниженні концентрацій іонів K^+ і Mg^{++} у крові [3].

Небажані лікарські реакції мають дозозалежний характер і зазвичай спостерігаються лише при призначенні цих препаратів у дозах вище середньо терапевтичних. При адекватному рівні кисню в крові β_2 -агоністи безпечні навіть у високих дозах, але в умовах гіпоксії ризик розвитку небажаних ефектів істотно збільшується [6].

Окрім небажаних ефектів, характерних для цієї групи препаратів, існує ряд додаткових факторів ризику, притаманних окремим препаратам і насамперед сальметеролу. У хворих, що довго використовують цей препарат, можуть на тлі фізичного навантаження, контакту з алергеном і дії інших провокуючих факторів раптово погіршуватися показники спірометрії. Крім того, по відношенню до повних агоністів сальметерол, який є частковим агоністом β_2 -адренорецепторів, може виступати в якості антагоніста β_2 -адреностимуляторів, які використовуються в режимі «за потреби» при загостренні бронхіальної астми, що в деяких випадках становить небезпеку для хворих [14].

ВИСНОВКИ

Найбільш ефективний шлях уведення β_2 -агоністів для лікування бронхіальної астми є інгаляційний, що забезпечує швидку доставку лікарських засобів у дихальні шляхи та створення високої локальної концентрації їх при мінімальному вмісті у системному кровотоці.

Для купірування бронхоспазму при БА та профілактики астми фізичного зусилля використовуються β_2 -агоністи короткої дії сальбутамол і фенотерол, який порівняно з сальбутамолом має більш високу активність (повний агоніст β_2 -адренорецепторів).

Тривалодіючі β_2 -агоністи сальметерол і формотерол застосовуються для базисної терапії бронхіальної астми. Формотерол має низку переваг у порівнянні з сальметеролом: швидкий початок дії, більш висока активність (повний агоніст β_2 -адренорецепторів), кращий профіль безпеки.

Формотерол або сальметерол потрібно застосовувати у комбінації з ІГКС.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2012. – 2320 с.
2. Bateman E. Meta-analysis: Effects of Adding Salmeterol to Inhaled Corticosteroids on Serious Asthma-Related Events / E. Bateman, H. Nelson, J. Bousquet et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2008. – №149 (1). – P. 33-42.
3. Broder M.S. Poor disease control among insured users of high-dose combination therapy for asthma / M.S. Broder, E.Y. Chang, T. Kamath et al. // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2010. – №31. – P. 60-67.
4. Chapman K.R. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical ap-

praisal / K.R. Chapman, N.C. Barnes, A.P. Greening et al. // *Thorax*. – 2010. – №65. – P. 747-752.

5. Giembycz M.A. A holy grail of asthma management: toward understanding how long-acting β_2 -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids / M.A. Giembycz, M. Kaur, R. Leigh et al. // *British Journal of Pharmacology*. – 2008. – №153. – P. 1090-1104.
6. Jaeschke R. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis / R. Jaeschke, P.M. O'Byrne, F. Mejza et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – №178. – P. 1009-1016.
7. Joseph L. Rau. The Inhalation of drugs: Advantages and Problems // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – № 50 (3). – P. 367-382.
8. Kaur M. Long-acting 2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells / M. Kaur, J.E. Chivers, M.A. Giembycz et al. // *Molecular Pharmacology*. – 2008. – №73. – P. 203-214.
9. McGraw D.W. Molecular mechanisms of beta₂-adrenergic receptor function and regulation / D.W. McGraw, S.B. Liggett // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2005. – 2 (4). – P. 292-296.
10. Nelson H.S. The salmeterol multicenter asthma research trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol / H.S. Nelson, S.T. Weiss, E.R. Bleecker et al. // *Chest*. – 2006. – №129 (1). – P. 15-26.
11. Nolte H. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma / H. Nolte, I. Pavord, V. Backer et al. // *Respiratory Medicine*. – 2013. – V. 107, №5. – P. 656-664.
12. Salpeter S.R. Tolerance to beta₂-agonist treatment after regular use in people with asthma / S.R. Salpeter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter. // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – № 140 (10). – P. 802-813.
13. Sindi A. Antiinflammatory effects of long-acting beta₂-agonists in patients with asthma: a systematic review and metaanalysis / A. Sindi, D.C. Todd, P. Nair // *Chest*. – 2009. – № 136 (1). – P. 145-54.
14. Van Veen A. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting beta₂-agonists / A. Van Veen, F.R. Weller, E.A. Wierenga et al. // *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. – 2003. – № 16 (3). – P. 153-161.

УДК615.234:615.451.35:616-08

Е.Л. Халеева, Л.А. Печенежская

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ БРОНХОЛИТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

В статье рассмотрены основные вопросы клинической фармакологии ингаляционных β_2 -агонистов, применяемых для лечения бронхиальной астмы. Приведены современные представления о механизме действия, фармакодинамике и фармакокинетике этих препаратов и сведения об их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: β_2 -агонисты, ингаляционные препараты, бронхиальная астма.

UDC 615.234:615.451.35:616-08

O. L. Chalieieva, L.A. Pechenizka

THE USE OF INHALED BRONCHODILATORS FOR TREATMENT OF ASTHMA

This article contains basic information about the clinical pharmacology of inhaled β_2 -agonists used in the treatment of asthma. Given current understanding of the mechanism of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics of these drugs and information about their effectiveness and safety

Key words: β_2 -agonists, inhalation medications, asthma.

Адреса для листування:

м.Харків, вул. Челюскінців, 3

Кафедра клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ

E-mail: haleeva67@mail.ru

Надійшла до редакції:

17.09.2013