

Особенности применения Саламола Эко Легкое Дыхание при хронических обструктивных заболеваниях легких

Н.П. Княжеская, А.С. Белевский

Препараты для терапии **бронхиальной астмы** (БА) подразделяются на два класса: препараты короткого действия для облегчения симптомов, которые устраняют симптомы острой бронхоконстрикции, и препараты для длительного контроля заболевания, которые при регулярном применении улучшают контроль БА в целом.

Несмотря на применение базисных препаратов, потребность в ситуационных бронходилататорах нельзя полностью исключить. Наиболее эффективными и наиболее часто используемыми препаратами для облегчения симптомов являются β_2 -агонисты: сальбутамол, тербуталин и фенотерол.

История создания β_2 -агонистов

Первые упоминания об использовании лекарств симпатомиметического действия встречаются за несколько тысячелетий до нашей эры (производные эфедры). Новая история этих препаратов начинается на рубеже XIX и XX веков с открытия адреналина (эпинефрина). После введения **адреналина** не только происходит уменьшение бронхиальной обструкции, но также возникают нежелательные в этой ситуации эффекты: тахикардия, тремор, подъем артериального давления. Несмотря на всё вышеперечисленное, а также кратковременность действия – 1–1,5 ч, адреналин не утратил своего клинического значения по настоящее время, будучи препаратом выбора для неотложной терапии острых аллергических реакций: анафилактического шока, отека гортани, крапивницы и т.д.

Изучение фармакологии адреналина привело к открытию рецепторов, на которые он действует, а впоследствии была выявлена гетерогенность **адренорецепторов** (АР). В 1948 г. R. Ahlquist обнаружил, что АР подразделяются на два типа: α -АР (уровень чувствительности убывает в следующем порядке: адреналин > норадреналин > изопротеренол) и β -АР (изопротеренол > адреналин > норадреналин). Стимуляция α -АР вызывает спазм гладких мышц, тогда как стимуляция β -АР приводит к их релаксации. За-

тем A. Lands в 1967 г. установил, что существуют два подтипа β -АР: β_1 -АР имеют одинаковую аффинность к адреналину и норадреналину, а β_2 -АР – большую аффинность к адреналину.

С 1970-х годов в клиническую практику вошли **селективные агонисты β_2 -рецепторов**, которые обладали преимущественным действием на гладкую мускулатуру бронхов при клинически незначимой активности в отношении α - и β_1 -АР. Значение этих препаратов не утрачено и по сей день, а сальбутамол и тербуталин по праву приобрели статус “золотого стандарта” среди селективных β_2 -агонистов. Следует, однако, подчеркнуть, что их селективность является относительной и дозозависимой: действие этих препаратов на α - и β_1 -АР, несущественное в обычных терапевтических дозах, становится клинически значимым при использовании сверхвысоких доз.

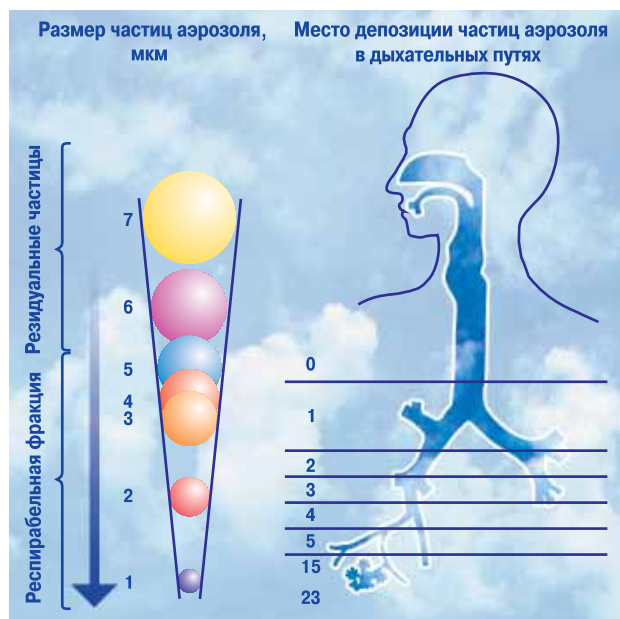
Механизм действия β_2 -агонистов

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов опосредованы стимуляцией β_2 -АР. Эти АР широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени. При взаимодействии молекулы β_2 -агониста и АР происходит изменение конформации рецептора, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активации протеинкиназы А и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция, результатом чего становится расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Плотность β_2 -АР на мембранах клеток увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

Действие β_2 -агонистов не ограничивается только расслаблением мышц бронхов – кроме этого, **активация β_2 -адренорецепторов**:

- блокирует синтез лейкотриенов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли α тучными клетками и эозинофилами;
- препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов;
- снижает проницаемость кровеносных сосудов;
- тормозит секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный клиренс;
- подавляет кашлевой рефлекс.

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова.
Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент.
Андрей Stanisлавович Белевский – профессор.



Размер частиц аэрозоля и место их депозиции в респираторном тракте (адаптировано из Newhouse M.T. et al., 1998; Lötvall J. et al., 2001).

Таким образом, β_2 -агонисты обладают определенной противовоспалительной активностью. Значительно уступая в этом плане ингаляционным глюкокортикостероидам, β_2 -агонисты тем не менее дополняют и усиливают их противовоспалительное действие при совместном назначении.

Интенсивная стимуляция β -АР приводит к торможению передачи сигнала (десенситизация рецепторов), уменьшению числа рецепторов на поверхности клеток (интернирование рецепторов), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов ("down"-регуляция). В основе десенситизации рецепторов лежит фосфорилирование цитоплазматических участков рецептора цАМФ-зависимыми протеинкиназами. Десенситизация вызывает снижение ответа на применение β_2 -агонистов, но вскоре после прекращения стимуляции β -АР происходит сравнительно быстрое (в течение нескольких часов) восстановление их чувствительности. При произошедшей "down"-регуляции для восстановления нормальной плотности рецепторов на поверхности клеток может потребоваться несколько суток. Назначение глюкокортикостероидов позволяет быстрее восстановить чувствительность β -АР.

β_2 -агонисты в терапии БА и ХОБЛ

Даже при хорошем контроле БА не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, в том числе неожиданный, пребывание в накуренном помещении и другие ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Это может случиться в любом месте и в любое время, а значит, пациенту необходимо иметь при себе средство для неотложной помощи. Какой препарат

выбрать для купирования приступа БА? Все современные руководства единодушны: препаратами первой линии для купирования симптомов БА являются селективные β_2 -агонисты с быстрым началом действия, оказывающие мощное бронхорасширяющее действие, но мало влияющие на β_1 -адренорецепторы, преобладающие в сердечно-сосудистой системе. Предпочтение отдается препаратам сальбутамола (Саламол Эко, Саламол Эко Легкое Дыхание и др.), так как их селективность максимальна.

Бронхолитики, в том числе β_2 -агонисты, занимают одно из центральных мест и в фармакотерапии **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**. В целом для лечения ХОБЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп (уровень доказательности А).

Наилучшим способом доставки β_2 -агонистов служит ингаляция, так как именно она обеспечивает максимальное попадание лекарства в дыхательные пути и минимальную системную абсорбцию. Уровень бронхиального дерева, где происходит депозиция аэрозоля, зависит от размера частиц, техники и скорости ингаляции и геометрии дыхательных путей (рисунок). Но даже при ингаляции частиц оптимального размера (диаметром 2–5 мкм) в нижние дыхательные пути доставляется только 20–40% от номинальной дозы.

Исследования продемонстрировали, что почти 80% пациентов испытывают трудности с использованием **дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ)**, из-за чего лекарство не попадает в нижние дыхательные пути и эффективность ингаляции снижается. Поэтому желательно проводить ингаляции через спейсер или использовать другие устройства, облегчающие ингаляцию, а врач при каждом визите должен контролировать правильность выполнения пациентом дыхательного маневра. Также врач обязан уточнить у пациента частоту использования препаратов по потребности для купирования симптомов и регулярность проведения базисного лечения. Зачастую пациенты используют только препараты для облегчения симптомов, пренебрегая регулярной противовоспалительной терапией. В подобных случаях чаще возникают нежелательные эффекты β_2 -агонистов и повышается риск развития осложнений.

Профиль безопасности β_2 -агонистов

Несмотря на то что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -АР бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные эффекты со стороны других органов и систем. Поскольку β_2 -АР широко представлены в сердце (в частности, в левом желудочке и правом предсердии), их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и нарушения ритма сердца вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -АР в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического артериального давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к удли-

нению интервала QT на ЭКГ, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -АР скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Эти нежелательные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткого действия, но они встречаются достаточно редко. Поскольку пациенты с БА и особенно с ХОБЛ часто имеют патологические изменения со стороны не только органов дыхания, но и других органов и систем (сердца, сосудов, скелетной мускулатуры), то контроль безопасности β_2 -агонистов должен включать анализ ЭКГ (в первую очередь, интервала QT), а также уровней калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у тех пациентов, которые превышают рекомендованные дозы и используют β_2 -агонисты бесконтрольно.

Особенности ингаляционной терапии

Ингаляционный путь введения лекарств является основным при БА и ХОБЛ, поскольку эффективно создает высокие концентрации препарата в дыхательных путях и позволяет свести к минимуму системные нежелательные эффекты. В то же время ингаляционная терапия сложна для пациента, а неправильная техника ингаляции не только не обеспечит поступление адекватных доз препарата в легкие, но и может вызвать местные нежелательные эффекты за счет депозиции препарата в ротоглотке. К сожалению, нередко случаи, когда при назначении ингаляторов врачи не объясняют пациентам технику ингаляции и не проверяют правильность ее выполнения при последующих визитах.

Дозированные ингаляторы представлены обычными ДАИ (их активация происходит при нажатии), активируемые вдохом ДАИ и порошковыми ингаляторами.

ДАИ, применяющиеся с 1950-х годов, остаются наиболее распространенным типом ингаляционного устройства. Эти ингаляторы известны своей надежностью, простотой, компактностью, а также относительно малой стоимостью. Однако проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями. Основная проблема связана с необходимостью синхронизировать активацию ингалятора со вдохом. В клиническом исследовании показано, что минимально необходимую технику ингаляции (положение ингалятора донцем вверх, глубокий вдох, начатый одновременно с распылением препарата, и последующая задержка дыхания) соблюдали лишь 33% взрослых и 26% детей, а оптимальную ингаляционную технику (включающую также предварительное встряхивание баллончика и только однократное распыление препарата) – 22% взрослых и 20% детей. Таким образом, до 80% пациентов испытывают сложности при использовании ДАИ.

Для решения проблемы координации вдоха с активацией ингалятора могут применяться ДАИ со спейсером (ингаляционной резервуарной камерой) или ДАИ, активи-

руемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость синхронизировать вдох и активацию ингалятора. Помимо этого применение ДАИ со спейсером позволяет замедлить струю аэрозоля, а также уменьшить орофарингеальную депозицию препарата за счет осаждения крупных частиц на стенках камеры (тогда как респираторные частицы остаются во взвешенном состоянии до 30 с). Использование спейсеров, особенно большого объема, позволяет повысить эффективность ингаляционной терапии и уменьшить риск нежелательных эффектов. Основным же недостатком спейсеров служит их громоздкость и связанное с этим неудобство использования и ношения с собой.

Активируемые вдохом ДАИ в России представлены ингалятором Легкое Дыхание. Название устройства отражает принципиально облегченное выполнение ингаляции: для активации ингалятора достаточно открыть крышку баллончика и сделать глубокий вдох. В виде ингалятора Легкое Дыхание выпускается селективный β_2 -агонист салбутамол (Саламол Эко Легкое Дыхание) и ингаляционный глюкокортикостероид беклометазона дипропионат (Беклазон Эко Легкое Дыхание).

Саламол Эко Легкое Дыхание

Саламол Эко Легкое Дыхание – это активируемый вдохом ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом, содержащий в 1 дозе 100 мкг салбутамола. Экологически безопасный пропеллент гидрофторалкан не только не снижает эффективности лекарственных препаратов, применяемых с помощью ДАИ, но и обеспечивает им определенные преимущества. Меньшая скорость струи аэрозоля и более высокая температура аэрозольного облака облегчают проведение ингаляции.

Устройство Легкое Дыхание позволяет использовать этот ингалятор даже тогда, когда инспираторный поток недостаточен для применения других ингаляционных устройств, в частности при тяжелой бронхиальной обструкции. При этом существенно увеличивается респираторная фракция препарата и уменьшается его оседание в полости рта и глотки.

Эффективность и безопасность Саламола Эко Легкое Дыхание, а также легкость и удобство использования этого ингалятора продемонстрированы в различных исследованиях. В многоцентровой **Всероссийской программе “СВОБОДА”** исследователи анализировали технику ингаляции бронходилататоров с помощью обычных ДАИ и ингалятора Легкое Дыхание, а также изучали эффективность и безопасность Саламола Эко Легкое Дыхание у больных БА и ХОБЛ. В исследование вошло 8475 взрослых больных БА и ХОБЛ, которым была показана бронхолитическая терапия β_2 -агонистами короткого действия.

Исходно пациенты допускали в среднем по 2,2 ошибки при выполнении ингаляции из обычного ДАИ, а при применении Саламола Эко Легкое Дыхание среднее число ошибок снизилось до 0,3 ($p < 0,001$). Пациенты считали, что пользоваться Саламолом Эко Легкое Дыхание

Саламол Эко Лёгкое Дыхание

Легкий путь к Лёгкому Дыханию!

Препарат первого выбора для пациентов с бронхиальной обструкцией, получающих бронхолитики «по потребности»

-  **Быстрая и эффективная бронхолитическая терапия**
-  **Простая и легкая техника ингаляции**
-  **Безопасность бронхолитической терапии**
-  **Экономически выгодная бронхолитическая терапия**

Взрослым и детям с 2 лет
1-2 ингаляции
«по потребности»
или для профилактики



TEVA

У подавляющего числа больных БА и ХОБЛ при назначении Саламола Эко Легкое Дыхание происходило улучшение состояния: достоверно уменьшалось число приступов удушья, ночных пробуждений из-за симптомов заболевания и потребность во внеплановом применении β_2 -агониста, существенно улучшалась аускультативная картина. К концу исследования большинство больных отметило ускорение наступления бронхолитического эффекта и удлинение его продолжительности. Вдвое уменьшилась потребность в ингаляциях бронхолитиков.

Саламол Эко Легкое Дыхание также продемонстрировал высокую безопасность терапии в режиме по потребности. После перевода пациентов с бронхолитиков в виде обычных ДАИ на Саламол Эко Легкое Дыхание происходило достоверное ($p < 0,001$) уменьшение числа сердечных сокращений (от 78,9 до 74,9 в 1 мин), величины систолического (от 137,2 до 130,6 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (от 84,7 до 80,2 мм рт. ст.), значительно реже наблюдался тремор рук (у 2,8 против 29,6%).

Таким образом, применение Саламола Эко Легкое Дыхание эффективно контролировало клиническую симптоматику бронхиальной обструкции у пациентов с БА и ХОБЛ. Подавляющее большинство больных легко выполняли ингаляции, допуская меньшее количество ошибок, чем при использовании обычных ДАИ, и выражали желание продолжить терапию Саламол Эко Легкое Дыхание, что свидетельствует о высоком комплайнсе данного типа ДАИ. Исследование показало также высокую безопасность Саламола Эко Легкое Дыхание.

проще, чем обычным ингалятором. После 30 дней применения Саламола Эко Легкое Дыхание 89,3% пациентов оценили технику использования ингалятора как легкую, а 97,2% выразили желание использовать именно Саламол Эко Легкое Дыхание для купирования и профилактики эпизодов одышки.

Таким образом, Саламол Эко Легкое Дыхание может широко использоваться для купирования приступов затрудненного дыхания у больных БА и ХОБЛ. Легкость использования и возможность купирования симптомов меньшими дозами препарата особенно важны для пожилых пациентов и детей.

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева»,
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2, бизнес-центр «Конкорд»
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

Заключение

Врач должен помнить, что наряду с контролем за проведением базисной терапии важно обучать пациента правильному использованию бронхорасширяющих препаратов по потребности. Неадекватное применение этих препаратов может привести к усилению симптомов заболевания, передозировке и нежелательным эффектам.

Преимуществом ингаляционной терапии является создание высокой концентрации лекарства в дыхательных путях при минимальных системных нежелательных эффектах, а недостатком – необходимость осваивать особую технику ингаляции для каждого из ингаляционных устройств. Различные ингаляционные устройства имеют свои преимущества и недостатки, однако их большое разнообразие затрудняет выбор для врача. В настоящее время для адекватной противовоспалительной и бронхолитической терапии хронических обструктивных заболеваний легких существуют ингаляторы, позволяющие избежать ошибок при выполнении ингаляции, – это активируемые вдохом

ДАИ Легкое Дыхание. Для проведения эффективной ингаляции с помощью этого устройства достаточно небольшой объемной скорости вдоха (10–25 л/мин), поэтому ДАИ Легкое Дыхание рекомендуются в качестве предпочтительных устройств у детей и взрослых, имеющих трудности с использованием обычных ДАИ.

Рекомендуемая литература

- Цой А.Н., Архипов В.В. // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. С. 930.
 Шмелев Е.И. // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. С. 58.
 Dolovich M.B. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 335.
 Fink J.B., Rubin B.K. // Respir. Care. 2005. V. 50. P. 1360.
 June D. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. P. 32.
 Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 496.
 Liggett S.B. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. S156.
 Lipworth B.J. et al. // Chest. 1999. V. 115. P. 324.
 Matthys H. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. P. 29.
 Rubin B.K., Fink J.B. // Respir. Care. 2005. V. 50. P. 1191. ●

Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

В первой монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются

ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru