

# Преодоление толерантности к $\beta_2$ -агонистам длительного действия: высокие дозы сальбутамола и ипратропия бромид

Пациентам с **бронхиальной астмой** (БА) на фоне регулярного приема  $\beta_2$ -агонистов **длительного действия** (ДД) нередко приходится применять  $\beta_2$ -агонисты короткого действия для контроля симптомов и лечения обострений. При регулярном приеме  $\beta_2$ -агонистов ДД развивается толерантность к системным и бронхопротективным эффектам  $\beta_2$ -агонистов, что может привести к серьезным проблемам при лечении обострений БА. В исследованиях доказано развитие толерантности при длительном приеме  $\beta_2$ -агонистов ДД к средним дозам (до 400 мкг) сальбутамола. Предполагается, что эта толерантность может быть преодолена при использовании высоких доз  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, однако практических исследований в этой области проведено не было.

Также неизвестно, влияет ли толерантность к  $\beta_2$ -агонистам на чувствительность дыхательных путей к бронхолитикам других фармакологических групп. Вероятно, бронходилатационный ответ на **ипратропия бромид** (ИБ) не должен изменяться в результате приема  $\beta_2$ -агонистов ДД, так как эти препараты действуют через различные рецепторы. Однако есть данные, что на внутриклеточном уровне возможно взаимодействие между мускариновыми и  $\beta$ -адренергическими рецепторами. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты могут оказывать неспецифическое влияние на тонус гладких мышц бронхов, что изменяет ответ на другие бронхолитики независимо от рецепторных механизмов.

Поскольку  $\beta_2$ -агонисты короткого действия и ИБ играют одну из ведущих ролей в лечении обострений БА, необходимо знать, насколько выраженная толерантность развивается к этим препаратам на фоне приема  $\beta_2$ -агонистов ДД. В связи с этим S. Naneu и R. Napsoх провели два исследования с целью выяснить, можно ли при назначении высоких доз сальбутамола преодолеть толерантность к бронхолитикам, ассоциированную с регулярным приемом  $\beta_2$ -агонистов ДД, и влияет ли эта толерантность к  $\beta_2$ -агонистам на бронходилатирующий эффект ИБ?

## Дизайн и методы исследования

В исследование включались пациенты с клиническим диагнозом БА и положительным результатом бронхопровокационного теста – падением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более чем на 20% после ингаляции метахолина в дозе <1,5 мг (протокол № 1) или ги-

пертонического раствора натрия хлорида в дозе <30 мл (протокол № 2). Участники исследования ранее не принимали  $\beta_2$ -агонистов ДД, а также в течение 6 нед до включения не меняли лечение по поводу БА и не имели признаков респираторной инфекции.

В обоих протоколах  $\beta_2$ -агонист ДД формотерол сравнивали с плацебо в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании. На протяжении всего исследования было запрещено использование других  $\beta_2$ -агонистов, а для облегчения симптомов использовался ИБ.

По протоколу № 1 пациенты ингалировали формотерол (по 12 мкг дважды в день) или плацебо в течение 1 нед. Через 36 ч после ингаляции последней дозы пациентам проводили провокационный тест с метахолином, при котором концентрацию метахолина ступенчато увеличивали в 2 раза до падения ОФВ<sub>1</sub> на 20% (пороговая доза метахолина). Сразу же после завершения теста с метахолином пациентам назначалась ингаляция 5 мг сальбутамола через небулайзер с использованием маски. ОФВ<sub>1</sub> измеряли через 5, 10, 15 и 20 мин после начала ингаляции сальбутамола. В течение следующей недели проходил перекрестный этап исследования: пациенты, на первом этапе использовавшие формотерол, получали плацебо, и наоборот. Через 36 ч после приема последней дозы вновь проводили тест с метахолином и последующую ингаляцию сальбутамола.

Протокол № 2 представлял собой перекрестное исследование в четырех подгруппах. В каждой из подгрупп пациенты принимали формотерол 12 мкг 2 раза в день или плацебо. Через 36 ч после приема последней дозы препарата пациенты ингалировали 4,5% раствор натрия хлорида до падения ОФВ<sub>1</sub> на 20%. После этого пациент получал один из бронхолитиков: 200 мкг сальбутамола или 40 мкг ИБ из дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером. ОФВ<sub>1</sub> измеряли через 5, 10, 15, 20 и 30 мин после ингаляции бронхолитика. Затем начинали следующий перекрестный этап исследования (аналогично первому протоколу).

## Результаты исследования

В протокол № 1 было включено 11 пациентов (3 мужчины, средний возраст 37 лет). Прием формотерола или плацебо не оказывал влияния на ОФВ<sub>1</sub> перед провокационным тестом (2,57 и 2,55 л соответственно), а также на

пороговую дозу метахолина (0,10 и 0,08 мг соответственно). Ответ на сальбутамол, рассчитанный как площадь под кривой время–эффект (ОФВ<sub>1</sub>), после приема формотерола снижался на 15%. Через 20 мин после ингаляции сальбутамола ОФВ<sub>1</sub> составлял 2,67 л при приеме формотерола и 2,79 л при приеме плацебо ( $p = 0,003$ ).

В протокол № 2 было включено 11 пациентов (3 мужчины, средний возраст 34 года). Прием формотерола или плацебо не влиял на ОФВ<sub>1</sub> до провокации гипертоническим раствором и на пороговую дозу гипертонического раствора. Прием формотерола или плацебо не оказывал значимого влияния на ответ на ИБ: численное значение площади под кривой время–эффект для ОФВ<sub>1</sub> составило 401 против 447 ( $p = 0,13$ ), а ОФВ<sub>1</sub> через 30 мин после ингаляции ИБ – 2,67 и 2,81 л соответственно ( $p = 0,17$ ). Однако прием формотерола приводил к ухудшению ответа на сальбутамол: площадь под кривой время–эффект для ОФВ<sub>1</sub> снижалась на 26% по сравнению с таковой при приеме плацебо ( $p = 0,02$ ), а ОФВ<sub>1</sub> через 30 мин после ингаляции сальбутамола составлял в подгруппах формотерола и плацебо 2,74 и 2,91 л соответственно ( $p = 0,02$ ).

### Обсуждение

В исследовании S. Haney и R. Hancox продемонстрировано, что у пациентов, принимающих  $\beta_2$ -агонисты ДД (формотерол), снижен ответ на ингаляцию сальбутамола, причем увеличение дозы сальбутамола с 200 мкг до 5 мг не способствовало преодолению сниженной чувствительности. Эти данные свидетельствуют о том, что в случае развития обострения БА у пациентов, принимающих  $\beta_2$ -агонисты

ДД, ингаляция сальбутамола через небулайзер в высоких дозах может оказаться недостаточно эффективной.

Высказано предположение, что в основе снижения чувствительности к сальбутамолу лежит развитие толерантности или тахифилаксии за счет уменьшения числа  $\beta_2$ -рецепторов и ослабления внутриклеточного ответа на их стимуляцию. Тот факт, что между изучением ответа на сальбутамол и отменой формотерола проходило 36 ч, делает маловероятным снижение чувствительности вследствие того, что  $\beta_2$ -рецепторы были заняты формотеролом. С другой стороны, для обычной практики нехарактерна предварительная отмена формотерола перед лечением обострения, и соответственно степень тахифилаксии может оказаться еще большей.

Впервые апробировано использование гипертонического раствора натрия хлорида для изучения бронходилатационного ответа на сальбутамол и ИБ (тест с метахолином непригоден для изучения ответа на ИБ). Показано, что лечение формотеролом не влияет на чувствительность к ипратропия бромиду, таким образом, опровергнута гипотеза о том, что  $\beta_2$ -агонисты ДД могут вызывать неспецифические изменения реактивности гладких мышц бронхов. Выводы исследования служат еще одним обоснованием для рекомендаций добавлять ипратропия бромид к  $\beta_2$ -агонистам короткого действия у пациентов с обострением БА, чтобы усилить бронходилатационный ответ. ●

Подготовила к.м.н. О.Н. Бродская по материалам:  
Haney S., Hancox R.J. Overcoming beta-agonist tolerance:  
high dose salbutamol and ipratropium bromide.  
Two randomised controlled trials // Respir. Res. 2007. V. 8. P. 19.

## Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



### Заболевания органов дыхания при беременности / Под ред. Чучалина А.Г., Фассахова Р.С.

Заболевания органов дыхания – наиболее часто встречающаяся экстрагенитальная патология при беременности. За последние годы с новой остротой встала проблема пневмоний у беременных, связанная с эпидемиями гриппа. Произошли изменения в вопросах классификации бронхиальной астмы. Отечественными врачами достигнуты серьезные успехи в лечении муковисцидоза, позволившие пациенткам с этой тяжелой патологией не только доживать до детородного возраста, но и успешно вынашивать беременность. Освещению современного состояния проблемы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у беременных и посвящена данная монография. В отдельной главе рассмотрены особенности диагностики, клиники и лечения заболеваний верхних дыхательных путей у беременных. 140 с.

Для широкого круга специалистов – пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров, аллергологов, ЛОР-специалистов и врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)