Н.Н. МЕЩЕРЯКОВА, к.м.н., ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯТОРОВ, АКТИВИЗИРУЕМЫХ ВДОХОМ,

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, имеющее тенденцию к прогрессированию, обусловленную хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких является одним из распространенных заболеваний в мире и занимает четвертое место среди причин смертности. Кроме этого, важной характеристикой заболевания является прогрессирующее и инвалидизирующее течение [2, 3].

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

В настоящее время показано, что ни одно из лекарственных средств, применяемых для лечения ХОБЛ, в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, являющееся отличительной чертой болезни. Однако даже незначительное повышение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ во время обострения приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению дыхательного усилия и гиперинфляции и, как следствие, улучшению клинических симптомов. Поэтому основными препаратами для лечения ХОБЛ являются бронхолитики, применяемые по потребности или на регулярной основе как при обострении, так и во время ремиссии. Среди средств данной группы важное место занимают β_2-агонисты, обладающие выраженной бронхоспазмолитической активностью [4].

БЕТА$_2$-АГОНИСТЫ

Упоминание о применении β_2-агонистов – производных эфедры – встречается в источниках, датируемых несколькими тысячелетиями до нашей эры. Ренессанс средств данной группы начался в конце XIX – начале XX в., когда был открыт адреналин. Эффективное снижение бронхиальной обструкции при применении адреналина сопровождается рядом нежелательных реакций в виде тремора, тахикардии, подъема артериального давления. Несмотря на это, адреналин и сейчас является препаратом выбора неотложной помощи при острых аллергических реакциях.

В 70-х гг. XX в. в клиническую практику вошли селективные агонисты β_2-рецепторов, которые обладали преимущественным действием на гладкую мускулатуру бронхов при значительном снижении числа нежелательных проявлений. Сальбутамол и тербуталин приобрели статус золотого стандарта среди селективных β_2-агонистов. Селективные β_2-агонисты обладают быстрым началом действия, оказывают мощное бронхорасширяющее действие, но мало влияют на β_1-адренорецепторы, преобладающие в сердечно-сосудистой системе.

Основным принципом действия β_2-агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов благодаря стимуляции β_2-адренергических рецепторов, которые повышают уровень циклических аденозинмонофосфат и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции. Бета$_2$-агонисты устраняют констрикцию гладкой мускулатуры бронхов, кроме того, они проявляют противовоспалительный эффект за счет блокировки синтеза лейкотриенов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли-α тучными клетками и эозинофилами, препятствуют дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, снижают проницаемость кровенос-

ных сосудов, тормозят секрецию слизи, улучшают мукоцилиарный клиренс и подавляют кашлевой рефлекс [5]. Значительно уступая ингаляционным глюкокортикоидам в противовоспалительной активности, β_2-агонисты тем не менее дополняют и усиливают их противовоспалительное действие, особенно при совместном назначении.

Хотя терапевтическая активность β_2-агонистов связана со стимуляцией β_2-адренорецепторов бронхов, превышение дозы может вызвать отрицательные эффекты со стороны других органов и систем, поскольку данные рецепторы представлены и в сердечно-сосудистой системе. Стимуляция β_2-рецепторов в сосудах может привести как к тахикардии, так и к снижению диастолического давления. Кроме того, чрезмерное применение β_2-агонистов может вызвать метаболические изменения, приводящие к гипокалиемии, удлинению интервала QT на ЭКГ и возможному развитию аритмии. В скелетной мускулатуре также находятся β_2-адренорецепторы, и их стимуляция приводит к тремору, а при сахарном диабете необходим контроль за гликемией.

Данные нежелательные эффекты характерны для всех β_2-агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих, но они встречаются довольно редко. Однако пациенты с ХОБЛ нередко имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, скелетной мускулатуры и эндокринной системы, поэтому контроль за интервалом QT на ЭКГ, уровнем калия и глюкозы в сыворотке крови для них весьма важен.

СПОСОБ ДОСТАВКИ β_2-АГОНИСТОВ

Большое значение для уменьшения нежелательных эффектов имеют способы доставки лекарственных препаратов. Оптимальным способом доставки β_2-агонистов является ингаляционный, он обеспечивает максимальное попадание лекарства в дыхательные пути и минимальную системную абсорбцию при размере частиц 2–5 мкм. Депозиция аэрозоля в бронхиальном дереве зависит от размера частиц лекарственного препарата, техники и скорости ингаляции.

При назначении ингаляционных препаратов больным с ХОБЛ необходимо уделять внимание обучению техники ингаляций. Выбор ингаляционного устройства зависит от наличия и стоимости устройств, предпочтений врача, навыков и возможностей пациентов. Больные ХОБЛ могут иметь проблемы с координацией движений, и им бывает

При назначении ингаляционных препаратов больным с ХОБЛ необходимо уделять внимание обучению техники ингаляций. Выбор ингаляционного устройства зависит от наличия и стоимости устройств, предпочтений врача, навыков и возможностей пациентов

тяжело использовать обычный простой дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), из-за чего лекарство не попадает в нижние дыхательные пути и эффективность ингаляции снижается. Существует альтернатива в виде ингалятора, активизируемого вдохом [6].

ДАИ, активизируемый вдохом, для больных ХОБЛ прост в использовании. При его использовании необходимо сделать следующие маневры: для активации ингалятора необходимо только открыть колпачок ингалятора и вдохнуть лекарство, синхронизации вдоха с моментом активации баллончика не требуется (маневр «рука – легкие» отсутствует). Лекарство попадает в бронхиальное дерево при небольшой пиковой объемной скорости вдоха, поэтому его можно успешно применять у пациентов с выраженной обструкцией дыхательных путей, которые не могут осуществить полноценный форсированный вдох. В этом заключено для больных ХОБЛ важное преимущество, особенно при обострении, когда задержка вдоха затруднена и его сила снижена.

Сальбутамол-Тева – это активируемый вдохом ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом, содержащий в одной дозе 100 мкг сальбутамола. Гидрофторалкан обеспечивает лекарственному средству определенное преимущество, создавая меньшую скорость струи аэрозоля и более высокую

температуру аэрозольного облака, что облегчает проведение ингаляции и не снижает эффективность лекарственного препарата. Устройство Сальбутамол-Тева позволяет использовать ингалятор при обострении, когда ингаляционный поток недостаточен для применения других ингаляционных устройств. При этом существенно увеличивается респирабельная фракция препарата и уменьшается его оседание в полости рта.

ИССЛЕДОВАНИЕ «СВОБОДА»

Эффективность и безопасность Сальбутамола-Тева (Саламол Эко Легкое Дыхание), а также легкость его применения были продемонстрированы в различных исследованиях, в т. ч. в многоцентровом российском исследовании «СВОБОДА». В исследовании участвовало 8 475 взрослых больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Проводилось сопоставление использования обычного ДАИ Сальбутамол и Сальбутамола-Тева. Сравнение ошибок при применении ингаляторов показало, что при использовании обычного ДАИ пациенты допускали в среднем по 2,2 ошибки, а при использовании ДАИ, активизируемого вдохом, количество ошибок снизилось до 0,3 ($p < 0,001$). При исследовании скорости наступления бронхолитического эффекта у больных, получающих обычный ДАИ, только у 49,2% отмечался эффект менее чем за 5 мин, а у больных, получающих Сальбутамол-Тева, уже у 92,8% пациентов ($p < 0,0001$). Продолжительность бронхолитического эффекта более 4 ч в группе больных с обычным ДАИ наблюдалась у 45,6%, а у больных с Сальбутамолом-Тева у 86,6% ($p < 0,0001$) (*рис. 1*). После перевода пациен-

Рисунок 1. Изменение скорости наступления (А) и продолжительности (Б) бронхолитического эффекта при использовании Сальбутамола-Тева

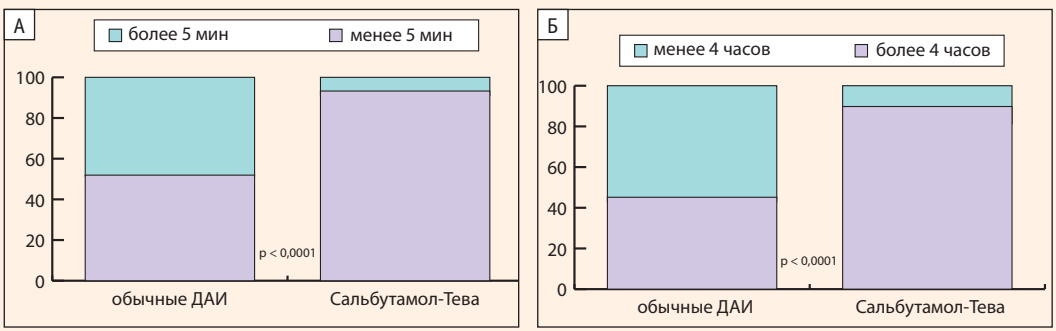
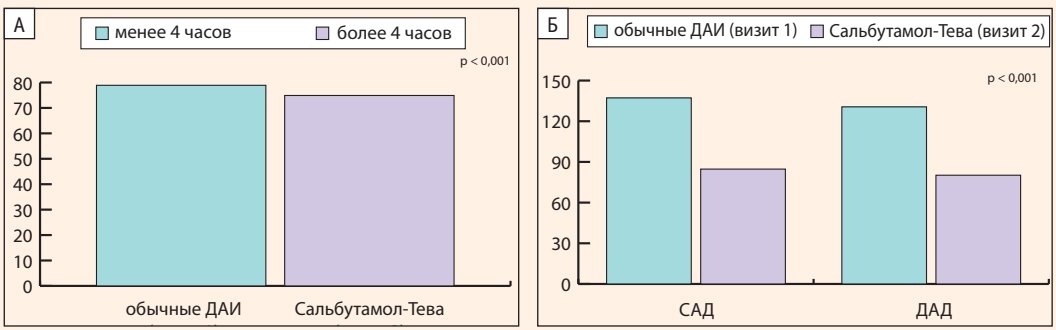


Рисунок 2. Динамика изменения ЧСС (А) и артериального давления (Б) после перевода пациентов с обычных ДАИ бронхолитиков на Сальбутамол-Тева



Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

тов с бронхолитика ДАИ на Сальбутамол-Тева происходило достоверное уменьшение числа сердечных сокращений с 78,9 до 74,9 в минуту ($p < 0,001$), величины систолического от 137,2 до 130,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и диастолического с 84,7 до 80,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) артериального давления (*рис. 2*). Тремор рук в группе пациентов с обычным ДАИ составлял 29,6%, а у больных с Сальбутамолом-Тева всего 2,8%. Пациенты оценили использование Сальбутамола-Тева как более удобное и легкое в технике использования. Исследование показало, что применение Сальбутамола-Тева эффективно контролирует клиническую симптоматику бронхиальной обструкции как бронхиальной астмы, так и ХОБЛ. Применение ДАИ, активизируемого вдохом, продемонстрировало высокую комплаентность по сравнению с обычным ДАИ. Кроме того, данный ингалятор показал безопасность в применении. Эффективные способы доставки позволяют избежать нежелательных эффектов применения β_2-агонистов [7].

При назначении симпатомиметиков обычным режимом для сальбутамола является доза 2,5 мг при помощи небулайзера или при помощи дозированного ингалятора (ДАИ) 400 мкг каждые 4–6 ч. Ответ на ингаляционный симпатомиметик наблюдается обычно в течение 10–15 мин, если же облегчение симптомов отсутствует, то назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении ХОБЛ кратность введения симпатомиметиков может быть значительно увеличена – возможно назначение препаратов каждые 30–60 мин до достижения контроля. Такие большие дозы β_2-агонистов при обострении ХОБЛ объясняются повышением клиренса препаратов вследствие значительного увеличения общего метаболизма [8]. Использование ДАИ, активированного вдохом, позволяет избежать передозировки лекарственного препарата и достичь максимального эффекта у больных ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение β_2-агонистов является необходимой терапией для больных с ХОБЛ. В ее задачи входит создание высоких концентраций лекарственного препарата в дыхательных путях при минимальных системных нежелательных эффектах. Для достижения адекватной бронхолитической и противовоспалительной терапии необходимы эффективные способы доставки лекарственных препаратов, и ингаляторы, активизируемые вдохом, являются именно такими устройствами. Больным с ХОБЛ подобные ингаляторы позволяют избежать ошибок при выполнении процедуры, обеспечить максимальную доставку лекарственных средств в бронхиальное дерево при небольшой объемной скорости вдоха, которая характерна для данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. М.: Российское респираторное общество, 2012.
2. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Availiable from URL: http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm;2000.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005:171-222.
4. Fridman M. Changing practices in COPD. A new pharmaqcologic treatment algorithm. *Chest,* 1995;107,5:194-197.
5. Княжеская Н.П., Белевский А.С. Особенности применения Саламола Эко Легкое Дыхание при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Пульмонология и аллергология,* 2009;3:29-33.
6. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir. Med.,* 2007;101:2395-401.
7. Шмелев Е.И. Амбулаторное лечение больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (Результаты Всероссийской программы «СВОБОДА»). *Consilium Medicum,* 2007;9:58-63.
8. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.,* 1995;8:1398-1420.