

По итогам Национального

18-19 октября в г. Киеве состоялся IV Национальный астма-конгресс «Современные проблемы диагностики и лечения бронхиальной астмы». В рамках образовательного проекта «Доктор клуб» мы публикуем наиболее интересные доклады, представленные на мероприятии.

Профессор кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Сергей Викторович Зайков рассказал о возможностях контроля дыхательных путей при бронхиальной астме и других обструктивных заболеваниях.

— Иннервация дыхательных путей осуществляется парасимпатическими и симпатическими отделами вегетативной нервной системы при участии как норадренергических, так и холинергических медиаторов. Вагусный бронхомоторный тонус является наиболее значимым фактором, определяющим состояние гладких мышц дыхательных путей и в конечном итоге их калибр. Различные внешние стимулы могут вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы, способствуя развитию бронхоконстрикции. Эндogenous нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний, как известно, является ацетилхолин, действие которого опосредуется через никотиновые и мускариновые холинорецепторы. Никотиновые рецепторы локализованы в ганглионарных нейронах, их активация происходит под воздействием ацетилхолина, высвобождающегося из преганглионарных парасимпатических волокон. Мускариновые рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, которые получают иннервацию от постганглионарных парасимпатических нейронов.

M₁-рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и принимают участие в нейротрансмиссии, опосредованной никотиновыми рецепторами. Они способствуют передаче нервных импульсов через пресинаптические ганглии за счет модуляции функционирования никотиновых рецепторов и отвечают за поддержку холинергического тонуса. Блокирование M₁-рецепторов редуцирует бронхоконстрикцию.

M₂-рецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах; они ингибируют высвобождение ацетилхолина и действуют как ауторецепторы по типу отрицательной обратной связи в нейрональной трансмиссии. M₂-рецепторы активируются высвобождением ацетилхолина и способствуют прерыванию его высвобождения в синаптическую щель, тем самым ограничивая степень бронхоконстрикции. Следствием нарушения функции этого типа рецепторов является избыточная концентрация ацетилхолина в местах нервных окончаний, что способствует усилению бронхоконстрикции. Таким образом, блокада этого типа рецепторов ведет к вагусной бронхоконстрикции. Существуют данные, что некоторые вирусные инфекции (парагрипп) и продукты секреции эозинофилов могут селективно повреждать M₂-рецепторы и приводить к развитию бронхоспазма.

M₃-рецепторы размещаются на клетках — эффекторах дыхательных путей (гладкомышечных и секреторных) и принимают участие в процессах регуляции секреции слизи, что является важным

механизмом патогенеза бронхообструктивных заболеваний. Активация этих рецепторов приводит к высвобождению ионов кальция и снижению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), в результате чего происходит сокращение гладких мышц дыхательных путей. При этом блокада M₃-рецепторов приводит к уменьшению бронхоконстрикции.

При преобладании парасимпатического тонуса в организме усиливаются процессы бронхоконстрикции, а при преобладании симпатического тонуса — процессы бронходилатации. Основным механизмом развития бронхоспазма связан с активацией холинергических нервных волокон, что приводит к увеличению продукции ацетилхолина и повышению концентрации гуанилатциклазы, которая способствует поступлению ионов кальция внутрь клетки и тем самым стимулирует бронхоконстрикцию.

В последние годы произошла эволюция представлений о роли холинергических рецепторов. Ранее считалось, что в организме они распределяются неравномерно и в основном локализованы в крупных бронхах. Однако позже было доказано, что эффекторные холинорецепторы расположены и в дистальных (мелких) бронхах и слизистых железах, а также в эпителии дыхательных путей. Клетки эпителия дыхательных путей в ответ на действие провоспалительных медиаторов продуцируют ацетилхолин, активирующий экстранейрональный холинорецептор, что приводит к сокращению гладких мышц периферических дыхательных путей и, соответственно, развитию бронхоспазма и повышению секреции слизистых желез.

Таким образом, мнение о том, что холинолитики являются эффективными лишь при условии обструкции верхних дыхательных путей, в настоящее время пересматривается.

Холинергический контроль

Какие же существуют преимущества холинергического контроля дыхательных путей? Прежде всего, следует отметить, что чувствительность M-холинорецепторов бронхов не снижается с возрастом. M-холинолитики лишены кардиотоксического влияния, что позволяет использовать эти препараты в терапии пациентов с нарушением функции сердечно-сосудистой системы. В отличие от β₂-агонистов M-холинолитики не вызывают вазодилатации и снижения парциального давления кислорода. Они улучшают секрецию бронхиальных желез, однако не подавляют при этом мукоцилиарный клиренс. Препараты этой группы не вызывают тахифилаксии, что позволяет использовать их в течение длительного времени.

На основании результатов многочисленных исследований M-холинолитики стали рекомендовать в качестве препаратов базисной терапии при бронхообструктивных заболеваниях. Блокируя M-холинорецепторы, которые размещены в гладкой мускулатуре вдоль всего бронхиального дерева, а также

в эпителии дыхательных путей и подслизистых железах, они подавляют рефлекторную бронхообструкцию и обструкцию, возникающую под влиянием таких триггеров, как табачный дым, неблагоприятные факторы окружающей среды и др. Не следует забывать и о том, что современные холинолитики обладают также противовоспалительным эффектом, что связано с прямым противовоспалительным действием вследствие снижения экспрессии M₃-рецепторов, в результате чего уменьшаются образование ацетилхолина, хемотаксис нейтрофилов и продукция лейкотриена В₄. Холинолитики также регулируют секрецию мерцательного эпителия, его пролиферацию и дифференциацию, межклеточное взаимодействие, продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления; уменьшают вероятность колонизации дыхательных путей патогенными микроорганизмами и снижают секрецию слизи слизистыми железами и бокаловидными клетками, что способствует уменьшению проявления воспаления. Исходя из представленных данных идеальный антихолинергический препарат должен ингибировать только M₁- и M₃-рецепторы и не оказывать влияния на активность M₂-рецепторов.

Прототипом современных антагонистов мускариновых рецепторов является атропин. Он блокирует эффекты ацетилхолина в центральной нервной системе, периферических ганглиях, гладких мышцах, кардиомиоцитах и железах; подавляет выработку секрета слизистыми носом, ротовой полости, глотки, бронхов, приводя к сухости слизистых респираторного тракта. Этот эффект особенно выражен при избыточной секреции, что служит основанием для использования атропина при подготовке к анестезии. В настоящее время атропин и близкие ему соединения практически не используются в пульмонологии из-за выраженных побочных эффектов.

Первым эффективным и безопасным холинолитиком был ипратропия бромид, который стал использоваться в качестве основной терапии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Значительным достижением стало появление селективного M-холинолитика длительного действия тиотропия бромида (Спиривы). Как и его предшественник, тиотропий относится к четвертичным аммониевым соединениям и лишен системных побочных эффектов, что позволяет использовать его в качестве основной терапии бронхообструктивного синдрома у пациентов с сочетанной патологией. Достоинством препарата Спирива является высокая селективность по отношению к M₁- и M₃-рецепторам и большая продолжительность действия, связанная с плотностью связывания препарата с M₃-рецепторами.

Адренергический контроль

Еще одной группой препаратов, используемых для уменьшения бронхообструкции, являются β₂-агонисты. С помощью методов молекулярной биологии была подтверждена неоднородность



С.В. Зайков

подтипов адренорецепторов как продуктов различных генов. Это позволило идентифицировать как минимум 9 подтипов адренорецепторов: α₁A, α₁B, α₁C, α₂A, α₂B, α₂C, β₁, β₂, β₃. Было установлено, что β₂-рецепторы присутствуют главным образом в бронхиальном дереве, а β₁-рецепторы — в сердце и сосудах; таким образом, с целью бронходилатации могут быть использованы средства, преимущественно влияющие на β₂-рецепторы. Последние имеются на поверхности тучных клеток, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов. В бронхах также имеются неиннервируемые β₂-адренорецепторы, стимуляция которых вызывает бронходилатацию на всех уровнях бронхиальной иерархии. β₂-Рецепторы широко представлены в дыхательных путях. У больных бронхиальной астмой плотность β₂-рецепторов в дыхательных путях значительно выше, чем у здоровых лиц, что обусловлено увеличением уровня цАМФ и уменьшением содержания внутриклеточных ионов кальция в гладких мышцах дыхательных путей.

Адренорецепторы представляют собой трансмембранные рецепторы, в основе структуры которых лежит полипептидная цепочка из нескольких сотен аминокислот. β₂-Рецептор образует в клеточной мембране гидрофобный участок, состоящий из 7 трансмембранных доменов, при этом N-терминальный участок находится вне клетки, а C-терминальный — в цитоплазме. Структура, отвечающая за взаимодействие с β₂-агонистом, располагается на наружной поверхности клетки. Внутри клетки β₂-рецепторы связаны с регуляторными G-белками, которые взаимодействуют с аденилатциклазой, отвечающей за синтез цАМФ. β₂-Агонисты являются функциональными антагонистами, обуславливающими обратное развитие бронхоконстрикции независимо от агента констрикции, что представляется чрезвычайно важным, поскольку многие медиаторы воспаления и нейротрансмиттеры обладают бронхоконстрикторным эффектом. Воздействие на β₂-рецепторы эпителиальных, железистых и гладкомышечных клеток сосудов уменьшает высвобождение медиаторов воспаления и эндогенных спазмогенов, способствуя восстановлению мукоцилиарного клиренса и микрососудистой проницаемости. Стимуляция β₂-рецепторов холинергических волокон уменьшает бронхоконстрикцию, обусловленную гиперпарасимпатикотонией. Кроме того, β₂-агонисты могут связываться с калиевыми каналами и непосредственно вызывать релаксацию гладкомышечных клеток

астма-конгресса

независимо от повышения внутриклеточной концентрации цАМФ.

Адреналин был использован в лечении больных бронхиальной астмой в 1900 г. Однако существенным ограничением к применению его в пульмонологии послужили кратковременность действия, быстрый распад и значительное количество побочных эффектов. В 1940 г. в лечении пациентов с бронхиальной астмой стал использоваться β-агонист изопротеренол. Однако продолжительность его действия была столь же небольшой, как и у адреналина, из-за быстрого разрушения в печени при участии катехол-О-метилтрансферазы, а образующиеся метаболиты (метоксипренилин) обладали общим блокирующим действием на β-адренорецепторы.

В 1970 г. был синтезирован первый селективный β₂-агонист салбутамол, затем появился фенотерол. У новых препаратов сохранилось быстрое наступление эффекта при заметном увеличении его продолжительности (до 46 ч), что значительно улучшило возможность контроля симптомов бронхиальной астмы в течение дня, но не способствовало устранению ночных приступов. При появлении лекарственных форм для приема внутрь появилась возможность контролировать также и ночные приступы, однако необходимость принимать более высокие дозы β₂-агониста способствовала появлению выраженных побочных эффектов лечения. Появление пролонгированных ингаляционных β₂-агонистов салметерола и формотерола

значительно изменило возможности терапии астмы. Уже в первые годы применения пролонгированных β₂-агонистов было отмечено, что эти препараты способствуют значительному уменьшению количества обострений бронхиальной астмы и связанных с ними госпитализаций, а также снижению потребности в ингаляционных кортикостероидах.

В соответствии с мировыми руководствами наиболее эффективный путь введения препаратов при обструктивных заболеваниях легких — ингаляционный, важными преимуществами которого являются возможность непосредственной их доставки к органу-мишени, а также минимизация побочных эффектов вследствие уменьшения количества действующего вещества.

Преимущества комбинированного контроля над бронхоконстрикцией

В отношении особенностей функционирования нервной системы дыхательных путей следует отметить о важности соблюдения баланса между симпатической и парасимпатической активацией. Такой баланс достигается путем применения комбинированной терапии β₂-агонистами и М-холинолитиками, когда в одном препарате сочетаются М-холинолитик и β₂-агонист. Комбинация этих препаратов оказывает синергический эффект, позволяющий уменьшить используемые дозы каждого из них в одной лекарственной форме и таким образом

снизить риск развития побочных действий и толерантности. Кроме того, обладая разными временем начала и продолжительностью действия, эти препараты существенно дополняют друг друга: практически моментальный, однако быстро заканчивающийся эффект β₂-агонистов сменяется продолжительным действием М-холинолитиков, обеспечивая продолжительное снижение бронхоконстрикции и баланс симпатической и парасимпатической систем. Прием двух препаратов в одной лекарственной форме является предпочтительным, поскольку в этом случае облегчается их использование, улучшается комплаенс пациента, уменьшается общая стоимость лечения и снижается возможность передозировки.

Таким комбинированным препаратом является Беродуал Н, который уже почти 30 лет известен на отечественном рынке. В состав препарата входят М-холинолитик ипратропия бромид и β₂-агонист фенотерол, в результате расширения бронхов происходит за счет двух разных фармакологических механизмов; кроме того, возникает возможность потенцированного бронходилатирующего действия длительностью до 8 ч. Благодаря удачному сочетанию фармакологических компонентов Беродуал Н оказывает выраженный и длительный бронхолитический эффект, превосходящий таковой каждого из компонентов; применение препарата у пациентов с сочетанной кардиальной патологией характеризуется лучшим

профилем безопасности, чем монотерапия β₂-агонистами. После ингаляции препарата даже в высоких дозах, как правило, не отмечается кардиотоксических реакций, что подтверждается результатами исследования с использованием Беродуала Н через небулайзер у пациентов с обострениями бронхиальной астмы и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко, 2004). Особенностью препарата является удобство в использовании для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей, отсутствие тахифилаксии при длительном применении. Спектр показаний к применению Беродуала Н включает бронхиальную астму, хроническое обструктивное заболевание легких и сочетание этих заболеваний.

Таким образом, сегодня врачи располагают широким арсеналом лекарственных средств, позволяющих эффективно бороться с бронхообструкцией при различных заболеваниях, включая такие тяжелые патологии, как бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких. Знание механизмов действия препаратов, а также понимание внутренних процессов, которые происходят при той или иной патологии, позволяют подбирать максимально эффективную и безопасную для конкретного пациента терапию.

Подготовила Татьяна Спринсян



Оперативно Хроника ключевых событий в голове



Календарь событий

С 29 октября по 2 ноября в г. Бостоне (США) проходило ежегодное заседание Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD-2010). В этом году на мероприятии особое внимание уделялось проблеме лечения вирусных гепатитов у беременных. В частности, были представлены результаты исследования, показавшего, что терапия телбивудином (Tyzeka) у беременных с вирусным гепатитом В является безопасной и достаточно эффективной. Согласно результатам исследования с участием 80 пациенток, прием телбивудина не только обеспечивает полный вирусологический ответ, но и снижает вероятность выявления поверхностного антигена вируса гепатита В у новорожденных.

Обнаделяющие результаты были получены в исследовании экспериментальной терапевтической вакцины против вирусного гепатита С. Предполагают, что эту вакцину можно будет назначать даже без сопутствующей стандартной терапии гепатита С, что значительно снизит риск побочных эффектов.

Дополнительная информация по адресу: <http://www.aasld.org/Pages/Default.aspx>

Анонсы

С 9 по 11 декабря в г. Лиссабоне (Португалия) будет проходить Европейская конференция по заболеваниям сердца, сосудов и сахарному диабету.

Программа конференции и детальная информация по адресу: <http://www.hvd-euroconference.com>

Новости ВОЗ

Резистентность к антибактериальным препаратам

В ноябре на сайте Всемирной организации здравоохранения было представлено интервью с профессором университета Калгари (Канада) Джоном Конли, в котором освещались актуальные вопросы резистентности к антибактериальным препаратам. Относительно недавно были выявлены бактерии, содержащие фермент NDM-1. Наличие этих бактерий зафиксировано в Индии, Пакистане и Великобритании.

Профессор Д. Конли считает, что причиной их распространения является частое и необоснованное использование антибиотиков, ведущее к формированию резистентности.

NDM-1 — фермент, наличие которого обуславливает развитие резистентности к антибиотикам, в том числе карбапенемам. Этот новый тип резистентности наблюдается у многих бактерий различных видов и определяется набором генов, которые могут легко передаваться между бактериями; приблизительно 1 из 10 бактерий, содержащих NDM-1, обладает панрезистентностью (антибиотик, с помощью которого можно воздействовать на такой штамм, сегодня не известен). Второй повод для беспокойства связан с отсутствием значительных новых разработок в области создания антибактериальных препаратов. Ген NDM-1 обнаружен у распространенной у людей бактерии E. coli, способной вызывать инфекционные заболевания мочевого пузыря и почек.

Важной проблемой является наличие у колистина — одного из двух препаратов, потенциально способных лечить инфекцию, вызванную каким-либо из новых полирезистентных штаммов, — нефротоксического воздействия.

Резистентность к противомикробным препаратам вызывает особое беспокойство в странах, где их продажа и назначение недостаточно регулируются. Кроме того, чрезвычайно широко распространено использование антибиотиков в сельскохозяйственной отрасли и пищевой промышленности.

Полное содержание статьи представлено на официальном сайте ВОЗ: www.who.int

Новости FDA

Препарат Teflago одобрен для лечения бактериальных инфекций

29 октября FDA одобрило Teflago (цефтаролина фосамил) — инъекционный антибиотик для лечения взрослых пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией и острыми бактериальными инфекциями кожи, в том числе вызванными метициллинустойчивыми штаммами золотистого стафилококка (MRSA).

Teflago — антибактериальный препарат из класса цефалоспоринов. Его безопасность и эффективность изучались в 4 клинических исследованиях III фазы. В 2 исследованиях с участием взрослых пациентов (n=1231) была показана сопоставимая эффективность препаратов Teflago и Роцефин (цефтриаксон) в лечении внебольничной пневмонии. Еще в 2 исследованиях изучалась активность препарата в лечении бактериальных инфекций кожи. В рамках этих исследований 1396 взрослых пациентов получали либо Teflago, либо комбинацию ванкомицин/азтреонам. Клинический ответ, в том числе отсутствие ухудшения течения и нормализация температуры тела на 3-й день, служил основной конечной точкой исследований. Было показано, что клиническая эффективность Teflago не уступает таковой комбинации ванкомицин/азтреонам. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших Teflago, были диарея, тошнота и сыпь.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила Ольга Татаренко