

Н.П. Княжеская, к.м.н., А.С. Белевский, д.м.н., профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Особенности применения Саламола Эко

Легкое Дыхание при хронических обструктивных заболеваниях легких

Препараты для терапии бронхиальной астмы (БА) подразделяются на два класса: препараты короткого действия, которые устраняют симптомы острой бронхоконстрикции, и препараты, улучшающие при регулярном применении контроль БА в целом.

Несмотря на применение базисных препаратов, потребность в ситуационных бронходилататорах нельзя полностью исключить. Наиболее эффективными и 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 и возникают нежелательные эффекты: тахикардия, тремор, подъем артериального давления. Несмотря на все вышеперечисленное, а также кратковременность действия — 1-1,5 ч, адреналин не утратил своего клинического значения и в 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. Затем 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, действовавшие преимущественно 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. Однако следует 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, которые 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.

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 количества рецепторов на поверхности клеток (интернализация 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_2 -АР, 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 (рис.). Но даже при ингаляции частиц оптимального размера (диаметром 2-5 мкм) в нижние дыхательные пути доставляется только 20-40% номинальной дозы.

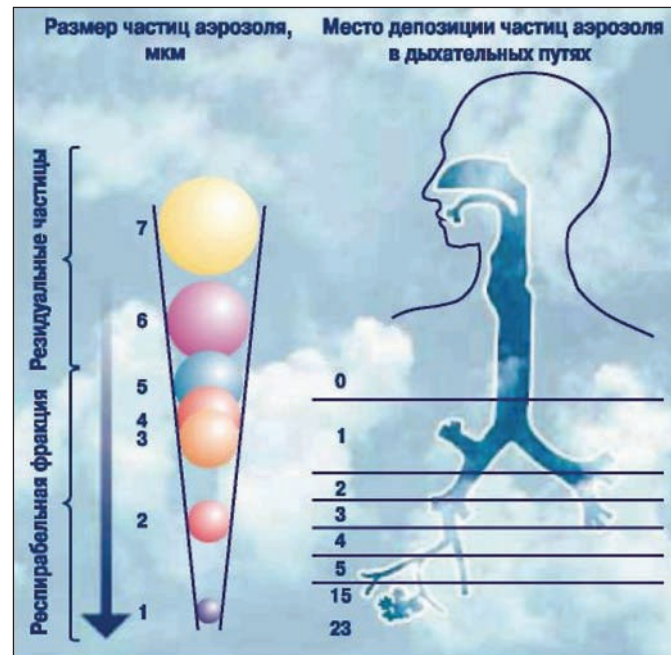


Рис. Размер частиц аэрозоля и место их депозиции в респираторном тракте (адаптировано из M.T. Newhouse et al., 1998; J. Lotvall et al., 2001)

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, уточнить частоту использования препаратов 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 сердечного ритма 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 удлинению 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 у пациентов с БА и особенно с ХОБЛ часто наблюдаются патологические изменения 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 уровня 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 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), активизируемыми вдохом ДАИ и порошковыми ингаляторами.

ДАИ, применяющиеся с 1950-х годов, — наиболее распространенное ингаляционное устройство. 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, активируемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость при использовании ДАИ. Для решения проблемы координации вдоха с активацией ингалятора могут применяться ДАИ со спейсером (ингаляционной резервуарной камерой) или ДАИ, активируемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость при использовании ДАИ. Для решения проблемы координации вдоха с активацией ингалятора могут применяться ДАИ со спейсером (ингаляционной резервуарной камерой) или ДАИ, активируемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость при использовании ДАИ. Для решения проблемы координации вдоха с активацией ингалятора могут применяться ДАИ со спейсером (ингаляционной резервуарной камерой) или ДАИ, активируемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость при использовании ДАИ. Для решения проблемы координации вдоха с активацией ингалятора могут применяться ДАИ со спейсером (ингаляционной резервуарной камерой) или ДАИ, активируемые вдохом. В обоих случаях устраняется необходимость при использовании ДАИ.

Продолжение на стр. 32.

Н.П. Княжеская, к.м.н., А.С. Белевский, д.м.н., профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Особенности применения Саламола Эко Легкое Дыхание при хронических обструктивных заболеваниях легких

Продолжение. Начало на стр. 31.

Саламол Эко Легкое Дыхание

Саламол Эко Легкое Дыхание — это активированный вдыхаемый ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом, содержащий в 1 дозе 100 мкг салбутамола. Экологически безопасный пропеллент гидрофторалкан не только не снижает эффективность 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 его использования 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 исследовании

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 Саламол 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.

У подавляющего большинства 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 отметили 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 (с 78,9 до 74,9 в 1 мин), величины систолического (с 137,2 до 130,6 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (с 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 комплаенсе данного типа ДАИ. Исследование показало также высокую безопасность Саламола Эко Легкое Дыхание. Препарат 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.

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 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 вдыхом 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.

Литература

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

«Атмосфера. Пульмонология и аллергология», № 3, 2009 г.

Беклазон Эко Легкое Дыхание — эффективный и безопасный способ улучшить контроль бронхиальной астмы

По материалам III Национального астма-конгресса

Несмотря на то что на фармацевтическом рынке сегодня представлено немало эффективных лекарственных средств для терапии бронхиальной астмы (БА), достижение контроля у большинства пациентов с этим заболеванием пока остается нереализованной задачей не только в нашей стране, но и в экономически развитых странах Европы и Северной Америки. В рамках III Национального астма-конгресса главный аллерголог г. Киева, заведующая городским аллергоцентром, кандидат медицинских наук Лилия Ивановна Романюк рассказала об одной из возможностей, которая позволяет быстро и безопасно достичь контроля над БА.



— В целом только 8% пациентов с БА в Европе достигают полного контроля заболевания по критериям современных руководств. Из 32 млн. больных БА в Европе у 29,4 млн. астма не контролируется полностью: у 72% отмечаются симптомы по крайней мере один раз в неделю, у 39% — каждый день или практически каждый день, 27% испытывают ограничения в активности, 42% считают свою повседневную жизнь нарушенной. У пациентов с неконтролируемой БА мы не всегда можем увеличивать дозу ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или пролонгированных β_2 -агонистов, так как при этом повышается риск развития нежелательных реакций. Каким же образом в таком случае можно достичь контроля заболевания?

Контроль БА в значительной степени зависит от трех основных факторов — комплаенса, выбора действующего вещества и доставочного устройства. Даже высокоэффективные препараты из группы современных ИКС не могут в полной мере оказать свое терапевтическое действие, если действующее вещество не достигнет необходимых отделов бронхиального дерева. Поэтому еще раз хочу подчеркнуть, что доставочные устройства играют важную роль в контроле БА.

В начале 60-х годов прошлого столетия начали применять стандартные дозированные ингаляторы под давлением (Standard pMDI),

что позволило перейти от применения системных препаратов к топическим. На смену им вскоре пришли сухопорошковые однодозовые ингаляторы, активируемые вдыхом (Rotahaler, Spinhaler), а в 80-х годах прошлого столетия уже были созданы сухопорошковые мультидозовые ингаляторы, активируемые вдыхом (Diskhaler, Turbohaler, Diskus). В 90-е годы появились более эффективные доставочные устройства — дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдыхом, известные под названием Easy Breathe (Легкое Дыхание).

Эффективность ингаляционных препаратов также во многом зависит от правильности выполнения ингаляции. Около 70% пациентов допускают ошибки в технике ингаляции, более половины из них не в состоянии синхронизировать вдох с нажатием на баллончик, и при этом только 15% больных БА оценивают свою технику ингаляции как плохую или очень плохую (V. Giraud et al., 2002; M.G. Cochrane et al., 2000). Врачи хорошо знают, что чем больше ошибок пациент допускает при использовании ингалятора, тем более нестабильным является течение БА.

Не менее важным условием достижения контроля над БА, как уже отмечалось, является выбор действующего вещества. Уже на протяжении нескольких десятилетий золотым стандартом терапии БА является беклометазон. В клинических исследованиях его чаще всего сравнивают с другими ИКС. Следует отметить, что применение беклометазона дипропионата с помощью фреонсодержащего дозированного аэрозольного ингалятора (CFC-BDP) приводило к преимущественному накоплению препарата в ротовой полости

и глотке (82%) и незначительному поступлению в легкие (11,5%). Применение того же ИКС с помощью современного доставочного устройства Беклазон Эко Легкое Дыхание обеспечивает попадание 50–60% действующего вещества в легкие, и только 28% задерживается в ротоглотке (C.L. Leach, 1998; P.J. Thompson et al., 1998). Для сравнения только 32% будесонида и 26% флутиказона проприоната при применении сухопорошковых ингаляторов достигает легких. Таким образом, использование препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание обеспечивает максимальное поступление препарата в легкие (Bench, 2000).

Необходимо помнить также о том, что применение некоторых современных ингаляторов может быть ограничено физическими возможностями пациентов. Например, использование ингалятора Diskus требует сильного вдоха с высокой скоростью, что не под силу многим пациентам, особенно пожилым и ослабленным. При использовании ингалятора Беклазон Эко Легкое Дыхание скорость вдоха должна составлять всего 10–15 литров в минуту, что делает его удобным для применения у пожилых лиц и пациентов, плохо владеющих техникой ингаляции. Так как ингалятор Беклазон Эко Легкое Дыхание активируется вдыхом, техника его использования проста — необходимо встряхнуть ингалятор, снять крышку, сделать легкий выдох, обхватить мундштук губами, сделать медленный вдох, задержать дыхание на 10 с и закрыть ингалятор. Нет необходимости координировать вдох с нажатием на баллончик.

В исследовании G. Crompton (2000) у больных БА спрашивали, какому из доставочных

устройств они отдают предпочтение. Оценку каждому ингалятору выставляли по 3-балльной шкале. Преимущественно большинство пациентов отдали предпочтение ингалятору Легкое Дыхание в качестве доставочного устройства первого выбора (127 баллов). Ингаляторы Аутохалер, Кликхалер и Акухалер были оценены в 83, 81 и 76 баллов соответственно. Отмечено, что больные, как правило, отдавали предпочтение устройствам, которые они расценивают как наиболее легкие в применении.

В исследовании D. Price (2001) оценивалась возможность снижения стоимости лечения БА при переводе пациентов на другие ингаляторы. Одна группа больных была переведена на ингалятор Легкое Дыхание, вторая — на другие дозированные аэрозольные ингаляторы. В группе пациентов, применявших ингалятор Легкое Дыхание, необходимость в применении ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия снизилась на 25%, пероральных кортикостероидов — на 64%, антибактериальных препаратов — на 55% по сравнению с пациентами второй группы. Таким образом, применение ингалятора Легкое Дыхание позволило существенно сократить расходы на лечение больных БА.

Подводя итог, следует отметить, что применение препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание обеспечивает высокий комплаенс, лучший контроль симптомов заболевания, уменьшение количества обострений, снижение частоты нежелательных реакций и в целом лучший контроль БА. Недаром доставочное устройство Легкое Дыхание было отмечено в 1997 году наградой принца Уэльского «За новаторство», в 1998 году — наградой Академии прикладных наук «За инновацию в технических разработках», в 1999 году — наградой Совета по опытно-конструкторским разработкам Великобритании «Продукт тысячелетия».

Подготовил Вячеслав Килимчук