
Четыре десятилетия инноваций в лечении бронхообструктивных заболеваний

В. К. Гаврисюк

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев,
Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев
ул. Н. Амосова, 10, Киев, 03680, тел./факс: +38 (044) 270-35-59, e-mail: gavrysuk@inbox.ru

Конец прошлого столетия (70–90-е годы) и первое десятилетие XXI в. — это, действительно, десятилетия инноваций, принципиально новых решений в лечении пациентов с бронхиальной астмой (БА) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), время качественного скачка в достижениях в пульмонологии как в области раскрытия механизмов развития болезни, так и в области разработки новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Разумеется, эти достижения не появились на пустом месте, для их создания существовали определенные предпосылки.

С 1940-х годов адреналин, который применялся в виде инъекций, стали использовать ингаляционным

способом. Несмотря на достаточно высокую эффективность, препарат оказывал серьезные побочные действия на сердечно-сосудистую систему, а также вызывал тяжелые повреждения эпителия дыхательных путей. В 1941 г. появился изопреналин, неселективный β -адреномиметик, который, хотя и в меньшей мере, оказывал серьезное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Активное применение неселективных β -адреномиметиков привело в начале 60-х годов к эпидемии смертей больных БА.

В 1948 г. был создан первый глюкокортикоид для медицинского применения кортизон, а в 1950 г. американские исследователи Э. Кендэлл, Ф. Хенч и швейцарский ученый Т. Рейхштейн

за это открытие были удостоены Нобелевской премии. В 1948 г. американским фармакологом Р. Ахлквистом были открыты два типа адренорецепторов — α и β . И только через 20 лет будут, наконец, открыты подтипы β -адренорецепторов — β_1 и β_2 . Именно это открытие составит основу разработки селективных β_2 -адреномиметиков (или β_2 -агонистов) — салбутамола и тербуталина, которые появятся в 1968 и 1979 г. и откроют период бурного развития инновационных технологий в области лечения БА и ХОЗЛ.

В 1972 г. разработан первый глюкокортикоид для ингаляционного применения беклометазона пропионат, и в этом же году — еще один селективный β_2 -адреномиметик фенотерол. В начале 70-х годов были выделены и классифицированы мускариновые рецепторы в дыхательных путях (M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы). Это дало толчок к разработкам антихолинергических лекарственных средств, что привело к созданию принципиально нового препарата — ипратропия бромида.

Следующий инновационный продукт — глюкокортикоид для ингаляционного применения будесонид. Этот препарат, по сравнению с беклометазоном, обладает значительно большей топической активностью в связи с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и большей продолжительностью действия за счет способности взаимодействовать с жирными кислотами и формировать внутриклеточное депо.

Через 10 лет после создания будесонида будут разработаны β_2 -агонист длительного действия салметерол и глюкокортикоид для ингаляционного применения флутиказона пропионат, а в 2000 г. — принципиально новый β_2 -агонист длительного действия формотерол — препарат, предназначенный как для купирования приступа БА, так и для достижения пролонгированного бронхолитического эффекта. Необходимо отметить, что ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского» принимало активное участие в международных многоцентровых испытаниях формотерола. Через короткое время был разработан первый комбинированный препарат, состоящий из будесонида и формотерола.

В 2001 г. был создан комбинированный препарат на основе флутиказона и салметерола. В 2002 г. разработан тиотропия бромид, который открыл новые возможности в лечении больных ХОЗЛ. И, наконец, одни из последних инновационных продуктов, внедренных в практическую пульмонологию, — это β_2 -агонист ультродлительного действия индакатерол и новый холинолитик гликопиррония бромид.

Если мы снова обратимся к первому десятилетию этого периода инноваций, который принес нам β_2 -агонисты короткого действия и ингаляционный глюкокортикоид беклометазона пропионат, то можем предположить, что уже в 70-е годы прошлого столетия пульмонологи получили возможности для качественного улучшения результатов лечения больных БА. К сожалению, это не так.

Во-первых, пульмонологов как таковых в эти годы не было, поскольку специальности «пульмонология»

не существовало в практическом здравоохранении, а тем более ее не было в перечне научных специальностей. Во-вторых, все эти препараты станут доступны для практического использования только в 80-е годы. Например, салбутамола, открытый в 1968 г., будет разрешен для медицинского применения в США только в 1980 г. На рубеже 70–80-х годов в распоряжении врачей не было ни салбутамола, ни тербуталина, ни беклометазона. Не было ничего, кроме эуфиллина, суспензии гидрокортизона для внутримышечного и внутрисуставного введения и инъекционного преднизолона.

В достижениях этих четырех десятилетий инноваций весомый вклад внесла компания «АстраЗенека» — один из мировых лидеров в области разработки и производства противоастматических препаратов. Это создание высокоселективного β_2 -агониста тербуталина (торговое название Бриканил). Это будесонид (Пульмикорт), формотерол (Оксис) и, наконец, Симбикорт — комбинированный препарат, которым сегодня пользуются миллионы больных.

На протяжении этих четырех десятилетий увеличился и спектр патогенетических мишеней, на которые воздействовали инновационные препараты. Если в 70-е и 80-е годы применялись препараты, которые воздействовали только на бронхоспазм, — β_2 -агонисты сначала короткого, а затем длительного действия, то в 90-е годы за счет применения фиксированных комбинаций β_2 -агонистов и ингаляционных кортикостероидов приоритетным в лечении больных стало воздействие на процессы воспаления, занимающие центральное место в патогенезе БА.

В последнее время в связи с развитием новых концепций о патогенезе БА большое внимание уделяется разработке режимов терапии, направленных на торможение процессов так называемого ремоделинга. Понятие ремоделинга включает в себя процесс морфофункциональной перестройки бронхов, перманентный процесс сужения воздухопроводящих путей вследствие воспаления и фиброза. Если этот процесс не затормозить, то стенки бронхов вследствие воспаления и фиброза становятся ригидными, при этом БА теряет свой кардинальный отличительный признак, а именно вариабельность обструкции, и приобретает черты ХОЗЛ. Чтобы остановить или затормозить процесс ремоделинга, необходимо достижение и постоянное поддержание контроля над течением БА.

Все ранее перечисленные инновационные продукты — это лекарственные препараты, предназначенные для ингаляционного применения. Успех ингаляционной терапии зависит не только от молекулы препарата, то есть химической структуры, но и от механических и аэродинамических свойств, которые в значительной мере определяются конструкцией и принципом работы ингаляционного устройства.

Ингаляционное устройство, или средство доставки комбинированного препарата Симбикорт, — это высокоэффективное и весьма сложное устройство Турбухалер.

Турбухалер был создан в 1972 г. Кьеллом Веттерлином — химиком-исследователем компании «Астра» (тогда еще шведская «Астра» и британская «Зенека» были отдельными компаниями). Существует история о том, что Кьелл Веттерлин, любящий отец, придумал это устройство для своей дочери, которая страдала БА. После этого Кьелл Веттерлин и его команда работали над устройством еще долгие 15 лет, и только в 1987 г. Турбухалер как доставочное устройство для препарата Бриканил был представлен для медицинского применения. В 2010 г. Симбикорт Турбухалер получил одну из самых престижных мировых наград — премию за лучший дизайн Good Design Award. На протяжении последних 25 лет Турбухалер справедливо считается одним из лучших доставочных устройств. Достаточно сказать, что практически все новые дозированные порошковые ингаляторы сравниваются по своим техническим характеристикам с Турбухалером.

По типу дозирования все порошковые ингаляторы подразделяются на мультидозовые и однодозовые. Мультидозовые, в свою очередь, делятся на два класса — резервуарные и дискретные (или блистерные). Турбухалер относится к классу мультидозовых резервуарных ингаляторов. Препарат находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется с помощью специального дозирующего устройства. Этот тип ингаляторов отличается наибольшим удобством для больного. Турбухалер содержит от 60 до 200 доз, требует минимальной подготовки для использования и может применяться даже в самых экстренных ситуациях.

Одним из важнейших параметров эффективности ингаляционного устройства является депозиция, то есть отложение препарата в дыхательных путях. Легочная депозиция определяется как отношение дозы

препарата, поступившего в легкие, к номинальной дозе (то есть указанной на ингаляторе). Уникальным свойством Турбухалера является его высокая легочная депозиция — до 35 % от номинальной дозы. То есть 35 % препарата откладывается в дыхательных путях. Это достигается тем, что частицы препарата в ингаляторе размерами 2–4 мкм представлены в виде сфер, которые практически полностью дезинтегрируются турбулентными потоками при прохождении через спиральные каналы Турбухалера.

Важной характеристикой всех ингаляторов является постоянство дозы препарата на протяжении всего периода использования. Условным недостатком резервуарных порошковых ингаляторов является относительно высокая вариабельность высвобождаемой дозы препарата. Колебание дозы не должно выходить за пределы 80–120 % от указанной нормы. Коэффициент вариации доставленного препарата при использовании Турбухалера в 2–3 раза меньше, чем при использовании других ингаляторов.

Эффективность препарата Симбикорт, который уже на протяжении 15 лет успешно применяется во всем мире, связана не только с фармакологическими свойствами будесонида и формотерола, но и с уникальными характеристиками системы доставки — Турбухалера. Эффективность и безопасность Симбикорта доказана в 166 исследованиях, проведенных во многих странах мира. Ежегодно более 5 млн больных используют Симбикорт Турбухалер в лечении БА и ХОЗЛ.

Разумеется, эти четыре десятилетия инноваций не завершены, наступило уже пятое десятилетие. В последние годы разработаны принципиально новые препараты для лечения БА и ХОЗЛ, в настоящее время проводятся их широкие испытания в многоцентровых рандомизированных исследованиях.