

В. К. Гаврисюк

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХОЗЛ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины

Основными препаратами базисной терапии больных ХОЗЛ являются глюкокортикостероиды и бронхолитические средства.

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами, обладающими выраженной противовоспалительной активностью. Подразделяются на системные, ингаляционные (ИГКС) и назальные. Механизм противовоспалительного действия ГКС весьма сложен, он связан с проникновением препарата в цитоплазму и ядро клетки и реализуется путем трансформации синтеза белков. В результате активируется синтез противовоспалительных белков и уменьшается синтез белков, обладающих провоспалительными свойствами. Механизм противовоспалительного действия ГКС связан с непосредственным воздействием на клетки, принимающие участие в развитии воспаления дыхательных путей.

Преимущества ИГКС: высокое сродство к рецепторам, выраженная местная противовоспалительная активность, более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы, низкая биодоступность.

В настоящее время в клинической практике используют бекламетазона дипропионат (БДП), флунизол (ФЛУ), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП) и триамцинолона ацетонид (ТАА).

Существует следующее соотношение между дозой и эффектом ИГКС. В зоне благоприятного терапевтического индекса кривая, отражающая эффективность, резко возрастает без существенного увеличения числа побочных эффектов. Использование высоких доз повышает риск их развития и не сопровождается усилением положительного действия препаратов. Это является обоснованием для назначения пациентам комбинированной терапии при неэффективности низких и средних доз ИКС.

К числу факторов, определяющих эффективность ИГКС, относятся системы их доставки в дыхательные пути. Эффективность современных порошковых ингаляторов и дозированных ингаляторов со спейсером выше, чем привычного дозированного ингалятора. Они увеличивают поступление препарата в легкие, уменьшают его отложение в полости рта, предупреждая развитие местных побочных эффектов. Более эффективно также применение небулайзеров, особенно у детей и больных, которые не могут правильно использовать другие дозирующие устройства. Например, в исследовании, где применялся будесонид через небулайзер в дозе 2,4 мг в сутки при обострении астмы, эффективность была аналогичной при лечении пероральным преднизолоном в дозе 40 мг в сутки.

При ХОЗЛ ингаляционные ГКС улучшают качество жизни больных, снижают частоту обострений ХОЗЛ средней тяжести и тяжелого течения.

Побочные эффекты ИКС наблюдаются весьма редко, при этом их частота прямопропорциональна дозе препарата. Различают местные и системные побочные эффекты ИГКС. К местным относятся ротоглоточный кандидоз (реже — кандидоз пищевода), дисфония (осиплость голоса) и раздражение (раздражение) верхних дыхательных путей.

Бронхолитики. Фармакологические эффекты β_2 -АС опосредованы стимуляцией β_2 -адренорецепторов в бронхах, а также через стимуляцию β_2 -адренорецепторов на поверхности тучных клеток, лимфоцитов, эозинофилов.

β_2 -АС короткого действия, являясь препаратами скорой помощи, могут использоваться и для базисной терапии, но все же предпочтительней применение препаратов длительного действия (в сочетании с ГКС). Для купирования приступов затрудненного дыхания можно применять селективные β_2 -АС

короткого действия или формотерол. Дополнительные преимущества дает комбинация β_2 -АС с ипратропиумом бромидом. По силе и скорости наступления бронхолитического эффекта β_2 -АС значительно превосходят теофиллин и ипратропиума бромид. У больных ХОЗЛ β_2 -АС способны уменьшать выраженность одышки и улучшать качество жизни.

Центральной проблемой безопасности β_2 -агонистов является их нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему. Фенотерол обладает меньшей селективностью в отношении β_2 -адренорецепторов, чем сальбутамол и тербуталин, поэтому при его применении чаще возникает тахикардия, аритмия и повышение АД (вследствие увеличения сердечного выброса). Кроме того, фенотерол оказывает выраженное влияние на уровень калия в сыворотке крови. Иногда под действием β_2 -адреномиметиков возможно увеличение концентрации глюкозы в плазме крови, что важно учитывать у больных сахарным диабетом.

Противопоказаниями к назначению β_2 -адреномиметиков являются гиперчувствительность к ним, ишемическая болезнь сердца в виде нестабильной стенокардии, тахиаритмии, выраженная артериальная гипертензия, гипертиреоз.

Антихолинергические препараты (М-холинолитики). Блокируя М-холинорецепторы, ЛС этой группы предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при действии различных факторов и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию. Они оказывают бронхорасширяющее действие при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином, уменьшают секрецию бронхиальных желез.

Ипратропий бромид, окситропий бромид и тровентол относятся к неселективным антагонистам M_1 - и M_2 -холинорецепторов. Препарат нового поколения — тиотропий бромид — обладает сродством по отношению к различным подтипам холинорецепторов, но в большей степени оказывает действие на M_3 -холинорецепторы, при этом демонстрирует более длительную связь с рецепторами.

Антихолинергические препараты характеризуются достаточной хорошей переносимостью — побочные эффекты встречаются в среднем у 3 % больных, что довольно редко. Это обусловлено тем, что М-холинолитики имеют хорошие фармакокинетические свойства. Основные нежелательные эффекты — это сухость и горечь во рту, боль в горле или груди, очень редко — парадоксальный бронхоспазм, аллергические реакции, тахикардия.

Диметилксантины. В настоящее время из этой группы препаратов используется только теофиллин. Применение теофиллина обусловлено его способностью вызывать расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Препарат подавляет гиперреактивность бронхов к гистамину, обладает некоторыми противовоспалительными свойствами, оказывает иммуномодулирующее действие, стимулирует дыхательный центр и увеличивает объем легочной вентиляции, усиливает мукоцилиарный транспорт, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, оказывает диуретический эффект, стимулирует секрецию кортизола.

Однако теофиллин имеет узкий терапевтический интервал. Все эти фармакологические свойства препарата проявляются при концентрации теофиллина в плазме крови 10–20 мкг/мл. У большинства пациентов побочные эффекты развиваются при концентрации 25 мкг/мл, а при концентрации 45–50 мкг/мл возможен летальный исход. У больных, длительно принимающих теофиллин, токсические явления наступают уже при концентрации в крови 15 мкг/мл.