

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-2-АДРЕНОМИМЕТИКОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Главным условием терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) на всех стадиях заболевания является назначение бронхолитиков, не только облегчающих главный симптом — одышку, но и влияющих на ряд звеньев патогенеза. На сегодняшний день существует 3 основные группы бронхолитических препаратов: антихолинергические средства, бета-2-адреномиметики ( $\beta_2$ -агонисты) короткого и длительного действия и теофиллины. Бронходилатационный эффект последних ниже, чем у представителей двух первых групп, к тому же он проявляется при концентрации в плазме выше 10 мг/л. Известно, что при концентрации теофиллина больше 20 мг/л проявляются его аритмогенные свойства и другие нежелательные явления. Таким образом, существует достаточно узкое терапевтическое "окно" для эффективного и безопасного использования теофиллина. Применение препаратов данной группы в качестве монотерапии при ХОЗЛ не рекомендуется. Однако при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания включение теофиллинов в схему лечения может улучшить клиническую симптоматику.

Холинолитики (ипратропиум, тиотропиум) традиционно используются у больных ХОЗЛ любой степени тяжести, однако не являются предметом настоящего обсуждения.

К  $\beta_2$ -агонистам длительного действия (БАДД) в настоящее время относятся сальметерол и формотерол. Оба препарата выпускаются в ингаляционных формах: формотерол — в виде мелкодисперсного порошка или в дозированном аэрозоле, сальметерол — в аэрозольной форме. В настоящее время БАДД рассматриваются в качестве препаратов первой линии для постоянной поддерживающей терапии стабильного ХОЗЛ, начиная со II стадии заболевания.

Применение БАДД при ХОЗЛ имеет патогенетическое обоснование. Как известно, важнейшим патофизиологическим признаком заболевания является ограничение воздушного потока, не являющееся полностью обратимым. Существуют два основных механизма ограничения воздушного потока. Во-первых, это обструкция мелких бронхов вследствие хронического воспаления, гиперпродукции мокроты, гипертонуса и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов, а также перибронхиального склероза. Во-вторых, деструкция эластического каркаса легких приводит к снижению эластической отдачи альвеол в фазу выдоха. Кроме того, разрушение эластических растяжек, обеспечивающих поддержание просвета респираторных бронхиол, вызывает их экспираторный коллапс. Оба механизма затрудняют опорожнение альвеол во время выдоха и приводят к увеличению внутриальвеолярного объема (гиперинфляции). Доказано, что именно гиперинфляция (а не объем форсированного выдоха за 1-ю секунду —  $ОФВ_1$ ) наиболее тесно связана с переносимостью физических нагрузок больными ХОЗЛ.

К сожалению, лекарственная терапия не способна повлиять на восстановление разрушенных структур

легочной паренхимы, поэтому ее главными задачами являются снижение степени воспаления, уменьшение бронхиальной обструкции и динамической гиперинфляции. Появился даже термин "фармакологическая редукция легких", подразумевающий (по аналогии с хирургической редукцией) уменьшение избыточного внутрилегочного объема и связанных с ним симптомов и "порочных кругов".

Каковы же основные фармакодинамические эффекты БАДД при ХОЗЛ (рисунок)?



Рис. Основные эффекты  $\beta_2$ -агонистов длительного действия

### Улучшение бронхиальной проходимости

Общеизвестно, что эти препараты уменьшают тонус гладкой мускулатуры бронхов путем стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов, что и дало название их семейству. Снижение степени бронхиальной обструкции у больных ХОЗЛ при назначении формотерола и сальметерола в терапевтических дозах (24 и 50 мкг/сут, соответственно в 2 приема) продемонстрировано во многих исследованиях. Сравнение начала, продолжительности действия формотерола и сальметерола, а также выраженности бронходилатационного ответа показало, что действие формотерола проявляется уже на первых минутах после ингаляции, в то время как сальметерол демонстрирует значимый прирост  $ОФВ_1$  только через 20 мин после приема. Пик бронходилатации обоих препаратов приходится на 60–120 мин. Разницы в динамике  $ОФВ_1$  в группах, получавших разные препараты, отмечено не было. Продолжительность действия обоих БАДД превышала 12 ч. Таким образом, формотерол может применяться не только в базисной терапии, но и для купирования острой бронхообструкции, конкурируя с сальбутамолом и фенотеролом.

Вторым, не менее важным, воздействием БАДД на проходимость дыхательных путей является подавление бронхиальной гиперреактивности. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) — феномен, характерный не только для бронхиальной астмы, но и для ХОЗЛ. В разных исследованиях распространенность БГР среди больных ХОЗЛ достигает 58,9 % у мужчин и 85,9 % у женщин.

Установлено, що у больных ХОЗЛ с БГР темпы падения  $ОФВ_1$  выше, чем у остальных пациентов. Таким образом, уменьшение БГР не только влияет на восстановление просвета бронхов, но и помогает уменьшить скорость прогрессирования заболевания.

Важным свойством  $\beta_2$ -агонистов является их способность подавлять пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов. Этот эффект хорошо изучен у сальбутамола. Формотерол обладает теми же свойствами в отношении гладкомышечных клеток за счет стимуляции факторов транскрипции. Сальметерол *in vitro* также продемонстрировал антипролиферативную активность в концентрации, достигаемой в стенке бронха после ингаляции 50 мкг препарата.

### Регуляция нейтрофильного воспаления

Важным свойством БАДД является их способность влиять на нейтрофилы и связанное с ними хроническое воспаление в дыхательных путях больных ХОБЛ. Реализация такого эффекта во многом обусловлена присутствием  $\beta_2$ -адренорецепторов на поверхности нейтрофилов.

Миграция нейтрофилов в стенку бронха начинается с адгезии к эндотелиальной поверхности. В экспериментах как формотерол, так и сальметерол снижают адгезивные свойства нейтрофилов и тормозят их выход за пределы сосудистого русла. По-видимому, БАДД имеют определенное влияние на процесс апоптоза (запрограммированную смерть) гранулоцитов. В отличие от кортикостероидов, которые тормозят апоптоз, у сальметерола обнаружена способность к его индуцированию. Причем этот эффект блокируется как селективными, так и неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами. Поскольку нейтрофилы реализуют свой эффект за счет освобождения целого ряда субстанций, таких как протеазы, цитокины и оксиданты, интересны данные о влиянии БАДД на эти процессы. Установлено, что сальметерол снижает концентрацию интерлейкина-8 (ИЛ-8) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных бронхиальной астмой [21, 22]. В недавно опубликованном исследовании английских авторов 4-недельное лечение формотеролом в суточной дозе 24 мкг у больных бронхиальной астмой привело к значительному снижению уровня ИЛ-8 и числа нейтрофилов в мокроте. В параллельных группах, получавших будесонид и плацебо, такие эффекты не наблюдались.

Поскольку нейтрофильное воспаление имеет гораздо большее значение при ХОЗЛ, чем при бронхиальной астме, можно уверенно предположить, что подобные небронхолитические свойства БАДД присутствуют в случаях ХОЗЛ.

Кроме того, формотерол и сальметерол тормозят освобождение оксидантов из гранулоцитов и, вероятно, способны уменьшить последствия оксидативного стресса у больных ХОЗЛ.

### Влияние на бронхиальный эпителий

Важными звеньями патогенеза ХОЗЛ являются ремоделирование дыхательных путей и дисфункция бронхиального эпителия. При ХОЗЛ происходит нарушение

мукоцилиарного клиренса и снижаются защитные свойства слизистой оболочки, что приводит к колонизации дыхательных путей такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*. Ряд исследований показал, что БАДД подавляют адгезию *H. influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* к поверхности эпителия и оказывают цитопротективное действие против токсинов синегнойной палочки.

Давно известные свойства  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в отношении усиления цилиарной активности бронхиального эпителия нашли свое подтверждение и у БАДД. Сальметерол значительно стимулирует частоту биения ресничек и мукоцилиарный транспорт как в полости носа, так и в бронхиальном дереве. Этот эффект сохраняется дольше, чем бронходилатация (до 24 ч). Подобным образом действует и формотерол. При его 6-дневном приеме в группе больных ХОЗЛ мукоцилиарный клиренс увеличился на 46 % в сравнении с плацебо.

### Клиническое значение применения БАДД

Согласно положениям GOLD, целью лечения больных ХОЗЛ должно стать облегчение симптомов заболевания, улучшение переносимости физических нагрузок, снижение частоты и тяжести обострений, предотвращение осложнений, снижение смертности и улучшение общего состояния пациентов.

Оба препарата продемонстрировали влияние на уменьшение одышки, снижение количества ежедневных симптомов, дополнительной потребности в бронходилататорах и улучшение качества жизни больных при включении в схему лечения стабильного ХОЗЛ. Формотерол в отличие от сальметерола может использоваться и при обострении ХОЗЛ для купирования острых симптомов, в том числе в дополнение к  $\beta_2$ -агонистам короткого действия, и даже составить альтернативу небулизированным формам  $\beta_2$ -агонистов в дозе 36 мкг при приеме через турбухалер (9+9+18 мкг с интервалами в 30 мин). Доказано, что влияние сальметерола и формотерола на симптомы заболевания и качество жизни превосходит таковое ипратропиума, длительное время считавшегося препаратом выбора для больных ХОЗЛ. Похожая картина наблюдается и в отношении теофиллина.

Обострения ХОЗЛ резко ухудшают клинические и функциональные показатели, требуют усиления лекарственной терапии, нередко госпитализации, значительно увеличивают затраты на ведение пациента. Кроме того, каждое обострение у больного ХОЗЛ — это ступень вниз, вернуться с которой на исходные позиции бывает далеко не всегда возможно.

Снижение частоты обострений — одна из важнейших задач терапевтической стратегии, однако в руках врача не слишком много инструментов для ее выполнения. К доказанным специфическим методам профилактики обострений ХОЗЛ относится вакцинация против гриппа. Другие варианты иммунопрофилактики пока не могут быть однозначно признаны эффективными и рекомендоваться для широкого применения. Тем более важно, что исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о противорецидивном эффекте БАДД. В отношении сальме-

терола данные о влиянии на частоту обострений противоречивы. В одних работах доказывается, что сальметерол не влияет на временной интервал до следующего обострения, в других — что данный период удлиняется, в том числе при комбинации с ипратропиумом. С формотеролом ситуация более определенная. Большинство исследований указывает на его способность удлинять период ремиссии при длительном применении, однако этот эффект проявляется при дозах не менее 24 мкг/сут. Одним из объяснений влияния БАДД на частоту обострений может быть уже упоминавшееся подавление адгезии *P. aeruginosa* и *H. influenzae* к поверхности бронхиального эпителия. Возможно, что другим противорецидивным механизмом выступает влияние БАДД на продукцию сурфактанта. Роль сурфактанта в патогенезе ХОЗЛ недостаточно изучена, однако имеются многочисленные доказательства того, что сурфактант-А и сурфактант-Д являются важнейшими факторами защиты против грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и ряда других микроорганизмов. У больных ХОЗЛ наблюдается значительное снижение уровня фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа в сравнении со здоровыми некурящими лицами. Главный компонент сурфактанта — фосфатидилхолин — составляет около 76 % всех фосфолипидов, входящих в состав сурфактанта, и секреторируется альвеолоцитами ЯЯ типа. БАДД (сальметерол) увеличивают продукцию фосфатидилхолина почти в 4 раза, что должно привести к усилению антимикробной защиты. Конечно, и другие эффекты БАДД (улучшение бронхиальной проходимости, противовоспалительные свойства, увеличение мукоциалиарного клиренса) вносят свой вклад в поддержание стабильного состояния у больных ХОЗЛ и способствуют снижению количества обострений.

### Комбинации с другими препаратами

Комбинации формотерола и сальметерола с ипратропиумом более эффективны в отношении клинической симптоматики и показателей бронхиальной проходимости, чем каждый из препаратов в отдельности.

Интересны результаты, полученные при комбинированном лечении  $\beta_2$ -агонистами длительного действия с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) больных ХОЗЛ. Большое годовое исследование (1465 больных в 25 странах) по оценке эффективности комбинации сальметерола 50 мкг и флутиказона 500 мкг дважды в день установило, что в группе комбинированной терапии прирост ОФВ<sub>1</sub> был значительно выше, чем в группах плацебо и группах получавших сальметерол и флутиказон в качестве монотерапии.

Клинический эффект в этих случаях объясняется не только улучшением показателей бронхиальной проходимости, но и снижением уровня гиперинфляции, а также увеличением толерантности к физическим нагрузкам. Комбинация формотерола с будесонидом в 12-месячном рандомизированном исследовании (n=812) также продемонстрировала значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОЗЛ в сравнении с плацебо, однако это превосходство по отношению к изолированному назначению будесонида и формотерола доказано не было [46]. Большинство исследователей комбинации

БАДД с ИГКС отмечают позитивное влияние такой терапии на число обострений у больных ХОЗЛ.

Получены данные, касающиеся результатов комбинированного лечения БАДД с холинолитиком длительного действия тиотропиумом. Масштабное исследование проведено по изучению комбинации формотерол+тиотропиум. Через 2 нед лечения оценивались ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и IC (объем вдоха) в группах, получавших тиотропиум, тиотропиум + 12 мкг формотерола, тиотропиум + 12 мкг формотерола 2 раза в день. Оказалось, что все 3 показателя имели максимальную положительную динамику в группе тиотропиум+24 мкг формотерола, на втором месте оказалась комбинация тиотропиум + 12 мкг формотерола. Таким образом, добавление формотерола к базисному лечению тиотропиумом оказывало дополнительный позитивный эффект на бронхиальную проходимость, динамическую гиперинфляцию, а также на потребность в бронхолитиках. Можно с уверенностью предположить, что комбинация БАДД с холинолитиками длительного действия займет ведущее место в стандартах ведения больных ХОБЛ.

### Безопасность

При назначении  $\beta_2$ -агонистов всегда возникает вопрос об их безопасности, тем более что больные ХОЗЛ — в большинстве своем пожилые люди с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Метаанализ, проведенный S.Salpeter и соавт. (2004), показал, что применение одной дозы  $\beta_2$ -агониста увеличивает число сердечных сокращений на 9 ударов в 1 мин и снижает уровень калия в сыворотке крови на 0,36 ммоль/л. Однако многие исследования доказывают, что терапевтические дозы БАДД (24 мкг для формотерола и 50 мкг для сальметерола) не увеличивают количество аритмий и других побочных эффектов в сравнении с плацебо. Одно из последних исследований немецких авторов показало, что даже высокие дозы (до 96 мкг/сут) формотерола при применении через аэролайзер не вызывают клинически значимых негативных реакций, хотя и наблюдается некоторое снижение уровня калия в крови и увеличение интервала QT.

Результаты масштабного исследования Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, которое было остановлено из-за большого числа внезапных смертей и жизнеугрожающих состояний у участников проекта (преимущественно афро-американцев), не исключают возможность пересмотра вопросов, связанных с безопасностью применения сальметерола.

Итак, БАДД — современные бронхолитические препараты, эффективные при лечении больных ХОЗЛ на разных стадиях заболевания, при монотерапии и в сочетании с другими фармакологическими средствами (ИГКС, тиотропиумом). Возможность назначения БАДД должна рассматриваться для каждого больного ХОЗЛ на всех стадиях заболевания.

*(По материалам статьи А. В. Аверьянова «Роль beta2-агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких». — Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10).*