

Ю. І. Феценко, М. М. Островський, О. І. Варунків ЛІКУВАННЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ: БЕТА-АГОНИСТИ

ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА: БЕТА-АГОНИСТЫ

Ю. И. Феценко, Н. Н. Островский, А. И. Варункив

Резюме

Бронхообструктивный синдром (БОС) — патологическое состояние с ограничением воздушного потока при дыхании. Приблизительно 100 гетерогенных заболеваний ассоциировано с развитием БОС, при бронхиальной астме и хроническом обструктивном заболевании легких БОС является определяющим в клинической семиотике. Обструкция дыхательных путей при БОС состоит из обратимых и необратимых компонентов, а основным патогенетическим звеном этого процесса является воспаление, развивающееся вследствие инфекционных, аллергических, физических или нейрогенных триггеров. Кроме того, наличие инфекционного процесса или вирусных инфекций в респираторной системе ухудшает течение бронхообструкции и ведет к нарастанию всех признаков болезни.

В статье представлены результаты анализа литературы о механизмах развития БОС, принципах диагностики и лечения, дана сравнительная характеристика различных препаратов из группы β_2 -агонистов. Основным клиническим проявлением БОС безусловно является одышка, однако установить наличие и тяжесть бронхообструкции можно только с помощью спирографии. Подтвержденная бронхообструкция требует немедленного лечения бронхолитиками с быстрым началом действия и высоким профилем безопасности. Показаны преимущества препарата формотерол в тандеме с ингалятором Циклохалер, («Адамед», Польша), который будучи полным β_2 -агонистом с липофильными и гидрофильными свойствами, не только обеспечивает высокий уровень легочной диспозиции и обладает дозозависимым эффектом с высокой внутренней активностью, но и способен снижать активность нейтрофильного воспаления в дыхательных путях.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, лечение, β_2 -агонисты, формотерол.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 3, С. 32–36.

Феценко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03038, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

MANAGEMENT OF BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME: BETA-AGONISTS

Yu. I. Feschenko, M. M. Ostrovskyy, O. I. Varunkiv

Abstract

Broncho-obstructive syndrome (BOS) is a pathological condition with airflow limitation during breathing. Approximately 100 heterogeneous diseases are associated with BOS. In asthma and chronic obstructive pulmonary disease it is a leading clinical syndrome. Airway obstruction consists of reversible and irreversible components, with the inflammation as the main pathogenetic factor, developing under the influence of infectious, allergic, physical or neurogenic triggers. Moreover, the presence of viral or other respiratory infection deteriorates the course of bronchial obstruction, leading to the progression of the disease.

Current literature data regarding the mechanisms of BOS, its diagnosing and management, based on the use of different β_2 -agonists, are presented in this report. Dyspnea is certainly the main clinical manifestation of BOS, however, spirometry remains only one possible method to reveal its presence and severity. Confirmed bronchial obstruction requires immediate treatment with bronchodilators with a rapid onset of action and high safety profile. Formoterol in tandem with Cyclohaler inhaler («Adamed», Poland), being a complete β_2 -agonist with lipophilic and hydrophilic properties, not only provides a high level of pulmonary deposition and has a dose-dependent effect with high intrinsic activity, but can also reduce activity of neutrophilic inflammation in the airways.

Key words: broncho-obstructive syndrome, treatment, β_2 -agonists, formoterol.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;3: 32–36.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of physiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Бронхообструктивний синдром (БОС) — досить поширений у пульмонологічній практиці патологічний стан, при якому відбувається порушення функції зовнішнього дихання через обмеження повітряного потоку при диханні [1]. Варто зазначити, що БОС не є окремою нозологією, а пов'язаний із близько ста гетерогенними захворюваннями. Зокрема, найчастіше бронхообструкцію пов'язують з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та бронхіальною астмою (БА). Проте, велика кількість як гострих, так і хронічних захворювань може перебігати з БОС: гострий бронхіт, туберкульоз легень, муковісцидоз, пухлини легень, бронхоектатична хвороба, пневмокониоз та ін. [2].

Досить тривало в наукових спільнотах існували постулати про різні варіанти бронхообструкції в залеж-

ності від патогенетичного механізму розвитку [3]. Наприклад, скорочення гладкої мускулатури у відповідь на різні тригери визначався як спастичний варіант БОС. Якщо в основі механізму звуження повітроносних шляхів лежить потовщення їх стінок внаслідок набряку слизової оболонки, то такий варіант називався запальним. Виділялись також дискринічний варіант (накопичення секрету, слизових пробок з частковою закупоркою просвіту повітроносних шляхів); емфізематозний (зумовлений колапсом респіраторних бронхів через втрату альвеолярної еластичності); гіперосмолярний (як реакція на вдихання холодного повітря); гемодинамічний (на тлі порушень гемодинаміки малого кола кровообігу); та дискінетичний (вроджені аномалії розвитку мембранозної частини трахеї та бронхів). Таке уявлення про форми бронхіальної обструкції видавалися логічними з теоретичної точки зору, але в реальній клінічній практиці для фахівців такі постулати виявились важкими і малозрозумілими, оскільки в переважній більшості БОС виникає

внаслідок комплексних патогенетичних реакцій, що залежать від пускового механізму і подальшої персоналізованої реакції бронхолегеневого апарату на такі тригери.

Існують дві протилежні теорії стосовно етіопатогенезу бронхообструкції при ХОЗЛ та бронхіальній астмі: голландська та британська гіпотези (Dutch Hypothesis and British Hypothesis) [4].

Так, у 1961 році група вчених на чолі з N Sh Orie повідомили, що у пацієнтів з проявами бронхіальної астми та ХОЗЛ є спільні патогенетичні механізми, що можуть бути основою патогенезу цих недуг [5]. Ця теорія отримала назву «голландська гіпотеза» і запропонувала ці нозології під назвою хронічні неспецифічні захворювання легень. Голландська гіпотеза ґрунтується на таких генетичних схильностях, як атопія і гіперреактивність дихальних шляхів. Ці генетичні схильності разом з факторами довкілля, такими як алергени, інфекції, дим чи пил викликають експресію хронічного бронхіту, емфіземи або бронхіальної астми. Як підтвердження своєї теорії прихильники наводять той факт, що, хоча ХОЗЛ і пов'язаний з курінням сигарет, однак лише близько 15 % курців хворіють на ХОЗЛ [6].

На противагу голландській теорії у 1965 р. L. Reid і співавтори зазначили, що гіперсекреція в дихальних шляхах з наступним їх стенозом, викликана інфекцією, а деструкція альвеол відбувається шляхом патологічної дії Th1-опосередкованих цитокінів внаслідок цієї ж інфекції, а ХОЗЛ і астма це дві абсолютно не пов'язані нозології [4].

На сучасному етапі, коли медицина сягнула значного прогресу за більш ніж півстоліття, тяжко бути прихильником лише однієї з теорій, тому що як у хворих з ХОЗЛ, так і в хворих з БА є окремі групи хворих, що можуть мати ознаки як однієї, так і іншої недуги, наприклад, наявність у частини хворих з ХОЗЛ еозинофільного запалення, чи практично незворотна бронхообструкція у хворих з тяжкою астмою, не кажучи вже про наявність астма-ХОЗЛ перехресту.

І хоча погляди на етіопатогенез обструктивних порушень є дискусійними, аксіомою на сьогодні є те, що обструкція дихальних шляхів складається із зворотних та незворотних компонентів [1]. Основними особливостями незворотної (фіксованої) обструкції дихальних шляхів є деструктивні процеси, такі як емфізема і руйнування міжальвеолярних перегородок та процеси ремоделювання дихальних шляхів. Зворотний компонент обструкції дихальних шляхів зумовлений скороченням гладких м'язів дихальних шляхів, запаленням дихальних шляхів із збільшенням кількості запальних клітин з наступною гіперсекрецією слизу та гіперкренією. І, якщо зворотні компоненти під впливом терапії можуть змінюватись в позитивну сторону, то незворотні — визначаються вираженою перебудовою структури тканин і слабо реагують на медикаментозне лікування.

Запалення є основною патогенетичною ланкою механізмів бронхіальної обструкції, що розвивається внаслідок інфекційних, алергічних, фізичних чи нейрогенних тригерів [7]. При цьому активується цілий ряд імунологічних реакцій, фагоцитами і макрофагами виділяються прозапальні цитокіни, в кров надходить гістамін

і серотонін. З арахідонової кислоти синтезуються лейкотрієни, простагландини, що сприяють посиленню проникності клітинних мембран, набряку слизової оболонки бронхів, гіперсекреції в'язкого мокротиння [7]. Триваюче запалення сприяє розвитку гіперреактивності бронхів, альтерації епітелію, підвищується секреторна активність келихоподібних клітин з подальшим збільшення їх кількості. Зазначені зміни супроводжуються зниженням функціональної активності мікрворсинок миготливого епітелію, дистрофічними змінами епітеліоцитів з втратою мікрворсинок, а також порушеннями в системі сурфактанту.

Наявність інфекційного процесу в респіраторній системі погіршує перебіг бронхообструкції і веде до наростання всіх ознак хвороби, адже в умовах мукостазу, місцевого, а іноді і системного, імунодефіциту колонізація мікроорганізмів може набути неконтрольованого характеру. Крім того, гострі респіраторні вірусні інфекції та грип часто призводять до маніфестації БОС. Дані епідеміологічних досліджень вказують на те, що ГРВІ є причиною 80–85 % випадків загострень бронхіальної астми у дітей та 75 % випадків — у дорослих. Розвиток бронхообструкції зазвичай пов'язаний з ідентифікацією таких вірусних збудників: респіраторно-синцитіальний вірус (до 50 % випадків), вірус парагрипу, вірус грипу та аденовірусів [1].

Основним клінічним проявом БОС безумовно є задишка, як правило, експіраторного характеру, що посилюється при фізичному навантаженні, часто за участю допоміжної мускулатури в акті дихання. Серед характерних симптомів також: сухий малопродуктивний кашель з в'язким мокротинням; подовження фази видиху; свистяче та шумне дихання, при тяжкому ступені БОС пацієнт займає вимушене положення тіла з фіксацією плечового поясу.

Крім суб'єктивних ознак бронхообструкція оцінюється за даними спірометрії, для якої характерно зниження швидкісних показників (об'єм форсованого видиху за першу секунду — $ОФВ_1$, пікова швидкість видиху — ПШВ). Проте найбільш раннім проявом бронхообструкції, навіть при високому $ОФВ_1$, є зниження співвідношення $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$.

Спірометрія є обов'язковим методом дослідження для верифікації БОС при будь-якій нозології та визначення ступеню тяжкості обмеження прохідності дихальних шляхів. Разом з іншими дослідженнями спірометрія може допомогти у визначенні прогнозу і виборі терапевтичної тактики. Згідно з спірометричною класифікацією ступеню тяжкості обмеження прохідності дихальних шляхів виділяють 4 ступені, для яких характерним є зниження $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$.

I — легкий: $ОФВ_1 > 80\%$ від належн.;

II — помірний: $50\% < ОФВ_1 < 80\%$;

III — тяжкий: $30\% < ОФВ_1 < 50\%$;

IV — вкрай тяжкий: $ОФВ_1 < 30\%$.

За допомогою спірометрії можна також визначити зворотність бронхіальної обструкції. Спочатку, визначається вихідний показник $ОФВ_1$, дотримуючись періоду відмивки всіх бронхолітиків. Потім пацієнт вдихає швидкодіючий бронхолітик, найчастіше 200–400 мкг салбута-

молу, але може бути використаний також формотерол в дозі 12 мкг, і через 15–30 хвилин повторюється дослідження функції зовнішнього дихання. Збільшення ОФВ₁ на 12 %, або на 200 мл при тяжкій обструкції, свідчить про зворотність бронхіальної обструкції, і проба вважається позитивною.

Наявність у хворого БОС незалежно від етіології вимагає від лікаря прийняття невідкладних заходів по ліквідації бронхообструкції, а оскільки підвищена резистентність дихальних шляхів внаслідок спазму гладеньких м'язів є однією з провідних причин розвитку і наростання симптомів бронхообструкції, то лікування відбувається за допомогою впливу на зворотний її компонент. Для купірування бронхообструкції найбільш ефективним шляхом введення лікарських засобів є інгаляційний, оскільки препарат безпосередньо надходить у бронхи і швидко починає діяти. При цьому дозування легко коригувати, в дихальних шляхах створюються високі концентрації медикаментів, а в крові — залишаються слідові чи незначні рівні. Незважаючи на відмінності механізму дії різних бронходилататорів, головною їх властивістю є здатність усувати спазм м'язів бронхів і полегшувати проходження повітря в них.

Сучасні бронхолітики поділяють на: β_2 -агоністи короткої та тривалої дії; холінолітики короткої та тривалої дії; комбіновані бронходилататори.

Історія купірування бронхообструкції змінилась з появою в 1970 році на фармацевтичному ринку першого селективного β_2 -адреноміметика — сальбутамолу. Вперше симпатоміметик адреналін (епінефрин) був використаний в лікуванні хворих на бронхіальну астму в 1900 р. [8]. Спочатку адреналін широко застосовувався як в ін'єкційній формі, так і у вигляді інгаляцій. Однак незадоволеність лікарів короточасністю дії (1–1,5 год), великою кількістю негативних побічних ефектів препарату стала стимулом до подальшого пошуку більш «привабливих» лікарських засобів. Пізніше з'явився ізопротеренол — синтетичний катехоламін, проте кількість його небажаних явищ вимагала винайдення нового β_2 -агоніста. І зрештою поява сальбутамолу надала останньому статусу «золотого стандарту» в лікуванні бронхообструкції з мінімальною і клінічно незначною активністю щодо α - та β_1 -рецепторів.

Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії на сьогодні включають 2 селективних препарати — сальбутамол і фенотерол. Перевагами цих препаратів є швидкий (через 3–5 хв) і виражений бронхолітичний ефект з недовгою тривалістю дії, від 4 до 6 год, тому їх відносять до групи короткодіючих. Однак препарати цієї групи мають значну кількість побічних ефектів, особливо при частому (більше 4 разів/добу) їх використанні: тремор, тахікардія (результаті прямої дії на β -адренорецептори передсердь, або рефлекторна відповідь внаслідок периферійної вазодилатації), тахіфілаксія — швидке зниження лікувального ефекту при повторному застосуванні препаратів [9]. Очевидно, що при необхідності ефективного контролю просвіту бронхів протягом 24 год необхідно здійснювати від 4 до 6 інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії за добу.

Тому, пошуки нових адреноміметиків продовжились і в 1990 році на фармацевтичному ринку з'явився

сальметерол. Пізніше, в 1998 році, в медичну практику був запроваджений формотерол. Цікаво, що формотерол був синтезований та запатентований на 10 років раніше — в 1972 році, на відміну від сальметеролу — в 1983 році, проте на ринку з'явився значно пізніше [10].

В зв'язку з великою популярністю цієї групи бронходилататорів їхня кількість значно зросла з того часу. Препарати цієї групи мають тривалість дії від 12 до 24 год і використовуються в складі базисної терапії захворювань з БОС. Найбільш яскравим представником цієї групи є формотеролу фумарат (формотерол), який має здатність розслабляти гладку мускулатуру бронхів, посилювати мукоциліарний кліренс, зменшувати судинну проникність і вивільнення медіаторів із стовбурових клітин і базофілів, забезпечувати тривалий захист від впливу факторів, що призводять до бронхоспазму. Зв'язуючись з β_2 -рецепторами, вони викликають їх конформаційну зміну, активуючи внутрішньоклітинні посередники. В результаті, відбувається збільшення утворення циклічного аденозинмонофосфату, який, збільшуючи роботу кальцієвого насоса, знижує концентрацію кальцію в міофібрилах і призводить до розслаблення гладких м'язів бронхів.

Як швидкість ефекту, так і тривалість дії кожного з препаратів цієї групи залежить від характеристик самого лікарського засобу, таких як: агоністична активність, ліпофільність і/або гідрофільність, внутрішня активність, афінність і т.д.

Так, повні агоністи, такі як формотерол, викликають збільшення концентрації циклічного аденозинмонофосфату в клітинах більш, ніж в 4 рази. Тоді як часткові агоністи (сальметерол) тільки в 2 рази, що безумовно негативно впливає на експресію бронхолітичного ефекту препарату. Доказом цього може слугувати той факт, що в ході клінічних досліджень було показано, що повний агоніст β_2 -адренорецепторів (формотерол) може бути ефективний у хворих, які не відповідають на лікування сальбутамолом [11].

Сальметерол, будучи повністю ліпофільним препаратом, швидко всмоктується з поверхні клітин, тобто, його практично немає в інтерстиціальній рідині. Сальметерол швидко проникає в ліпофільну частину клітинної мембрани, а потім поступово дифундує через цей шар до активної сторони рецепторів, що забезпечує тривалість його дії до 12 годин, проте значно уповільнює початок дії. Формотерол володіє як ліпофільними, так і гідрофільними властивостями, що забезпечує його перебування в інтерстиціальній рідині з одночасним накопиченням між шарами клітинних мембран, утворюючи депо, яке витрачається в міру зменшення концентрації позаклітинного формотеролу. Це забезпечує і швидкий початок, і тривалу дію препарату [12].

Крім того, формотерол володіє дозозалежним ефектом протягом всього діапазону застосовуваних доз, тобто при збільшенні дози відбувається додаткова бронходилатація [12]. Сальметерол же в дозі понад 100 мкг не володіє дозозалежним ефектом, і при загостреннях його надмірне застосування може призводити до розвитку парадоксальної бронхоконстрикції, що особливо небезпечно при поєднанні зі збільшеним використанням

короткодійних β_2 -агоністів. Формотерол вкрай рідко викликає реакції парадоксальної бронхоконстрикції і не має антагоністичної активності короткодійних β_2 -агоністів, що безумовно клінічно значимо в ситуаціях, які потребують одночасного прийому тривало- і короткодійних адrenomіметиків [12]. Поєднання швидкого ефекту і можливості багаторазового дозування дозволило провести відповідні клінічні дослідження і рекомендувати додатковий прийом цього препарату при необхідності додаткового бронхолітичного ефекту [13].

Внутрішня активність — це здатність препарату викликати ефект при повторному зв'язуванні з рецептором. Так, для досягнення однакової ефективності препарату з вищою внутрішньою активністю потрібна менша доза в порівнянні з препаратом із низькою внутрішньою активністю [12]. Наприклад, сальметерол, маючи меншу внутрішню активність у порівнянні з формотеролом, потребує вищої дози для досягнення того ж ефекту, що призводить до зайнятості більшої кількості рецепторів. На практиці це може проявлятися у відсутності ефекту при застосуванні короткодійного салбутамолу на тлі постійного застосування сальметеролу за рахунок більш швидкого звикання [14].

Зрозуміло, що відмінності між засобами доставки та розміром часток при інгаляції можуть суттєво позначитися на результатах терапії. Для інгаляційної терапії важливим є генерування аерозольних частинок з аеродинамічним діаметром < 5 мкм респірабельних частинок. Сучасним засобом доставки формотеролу є інгалятор Циклохалер у тандемі з капсулами Зафірон (виробник ТОВ «Адамед», Польща). Середній діаметр часток становить усього 2,4 мкм (для порівняння: середнє значення для інших препаратів — 3,5 мкм), що забезпечує рівень легеневої диспозиції близько 40 %.

Цікавою і важливою властивістю β_2 -агоністів тривалої дії є їх здатність знижувати активність нейтрофільного запалення в дихальних шляхах, що впливає з дослідження англійських вчених [15]. Так, за даними проведеного дослідження, терапія формотеролом значно знизила рівень IL-8 у харкотинні і кількість нейтрофілів у порівнянні з плацебо. Крім того, значна кореляція між зниженням рівня IL-8 мокротиння і кількістю нейтрофілів вказує на те, що формотерол може послабити нейтрофільне запалення дихальних шляхів шляхом інгібування продукції IL-8 [15]. Такі дані є особливо корисними в плані запобігання загострення ХОЗЛ.

Відповідно до рекомендацій Глобальної стратегії з ведення ХОЗЛ GOLD 2019, постійне лікування одним або декількома бронходилататорами тривалої дії (БДТД) становить основу терапії ХОЗЛ. БДТД більш ефективні і зручніші, ніж короткодійні (рівень доказовості А), вони підвищують толерантність до фізичного навантаження, знижують легенеvu гіпертензію, гальмуючи розвиток і прогресування *cor pulmonale*. Також вони здатні зменшувати гіперінфляцію легень та зменшувати повітряні пастки, що покращує переносимість фізичного навантаження, підвищуючи якість життя хворих [16].

Формотерол, як і інші БДТД широко застосовується в лікуванні ХОЗЛ. Поєднуючи швидку дію та тривалий контроль, формотерол забезпечує тривалу бронходилата-

цію, впливаючи як на зворотний, так і частково на незворотний компоненти обструкції. За даними анкетувань якості життя пацієнти, хворі на ХОЗЛ, відзначають хорошу переносимість лікування і його ефективність. Крім того, хворі з ХОЗЛ, як правило, люди старшого віку, у зв'язку з чим набуває особливого значення висока кардіоваскулярна безпека формотеролу, що підтверджується клінічними дослідженнями, де спостерігався малий відсоток припинення терапії формотеролом через небезпечні кардіоваскулярні явища [17].

В сучасних рекомендаціях по веденню хворих з бронхіальною астмою вже більше 10 років свою нішу займають β_2 -агоністи тривалої дії, що застосовуються виключно в комбінації з інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) і ніколи в якості монотерапії. Дослідження демонструють, що поєднання ІКС та β_2 -агоністів тривалої дії забезпечує кращий ефект, ніж подвоєння дози ІКС, завдяки ефекту синергізму на клітинному рівні. Так, завдяки підвищенню внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату відбувається активація протеїнкінази, що здатна підвищувати ядерну локалізацію кортикостероїдів [18]. Крім того, β_2 -агоністи тривалої дії активують неактивні кортикоїдні рецептори. В свою чергу, ІКС запобігають зниженню чутливості β_2 -адренорецепторів та здатні активувати їх синтез [19].

Комбінація формотеролу та ІКС не лише покращує функцію зовнішнього дихання пацієнтів з астмою, але й не призводить до пригнічення гіпофізарно-наднирничкової системи, на відміну від підвищення дози ІКС. Застосування такого поєднання позитивно впливає на співвідношення ефективність/безпека, сприяє зменшенню кількості загострень БА, госпіталізацій, призначення системних КС.

Для практикуючих лікарів важливим є питання, чи завжди потрібно компенсувати бронхообструкцію у хворих. Це питання повинно розглядатись для кожного окремого випадку індивідуально і залежати від тяжкості і тривалості БОС, впливу на основну недугу і здоров'я пацієнта загалом. Проте захворювання, що перебігають з обов'язковим БОС (ХОЗЛ, астма) безапеляційно повинні отримувати бронхолітичну терапію. Крім того, якщо бронхообструкція може негативно вплинути на перебіг захворювання чи прогноз, таке лікування призначається обов'язково разом з основним лікуванням. Як от, для прикладу, туберкульоз легень, при якому частота і тяжкість БОС прямопропорційна тривалості перебігу специфічного процесу та вираженості залишкових змін в легенях. При цій патології бронхообструкція призводить до прогресування порушення газообміну з розвитком дихальної недостатності і формуванням хронічного легеневого серця, що безумовно буде причиною високої інвалідизації і смертності при цій недугі. Тому, застосування β_2 -агоністів тривалої дії нарівні зі специфічною антимікобактеріальною хіміотерапією при поєднанні туберкульозу легень з БОС є обов'язковим.

Отже, БОС, що притаманний багатьом недугам потребує комплексного диференційного обстеження для встановлення причини його розвитку і обов'язково його лікування повинно включати бронхолітичну терапію. β_2 -агоністи тривалої дії, зокрема формотерол, змі-

нили підходи до лікування бронхообструкції при різних недугах, оскільки забезпечує високу ефективність і β_2 -селективність, завдяки унікальному профілю безпеки препарату; швидкий початок дії (упродовж 1–3 хв);

тривалий ефект упродовж 12 год; відсутність антагоністичної дії щодо короткодійних β_2 -агоністів та істотного впливу на їхні ефекти; відсутність кумуляції в терапевтичних дозах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Островський ММ, Варунків ОІ. Вибір оптимальної схеми подолання обструктивного синдрому при вірус-індукованих гострих бронхітах. Астма та алергія. 2014;1:52–54.
2. Taylor RB, David AK, Fields SA, Weinberg HN, et al. (2003) Fundamentals of Family Medicine. Obstructive Airway Disease. Springer, New York, NY. 2003;726–733.
3. Бабак СЛ, Голубев ЛА, Горбунова МВ. Бронхообструктивный синдром в практике терапевта. Трудный пациент. 2010;11:36–41.
4. Jindal S.K. Dutch hypothesis: revisited? Chest. 2004; 126(2):329–31.
5. Orië NGM, Sluiter JH. The host factor in bronchitis. Bronchitis proceedings of the international symposium on bronchitis. Groningen: Assen Royal Vangorcum. 1960;43–54.
6. Petty TL. The history of COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2006;1(1):3–14.
7. Angelis N, Porpodis K, Zarogoulidis P, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of thoracic disease. 2014;6(1):167–72.
8. Лоуренс ДР, Бенитт ПН. Клиническая фармакология. В 2-х томах. Москва: Медицина. 1991;656 с.
9. Avdeev SN, Brodskaya ON. Sterile-Nebs — new opportunities of nebulizer therapy of obstructive pulmonary disease. Scientific review of respiratory medicine. 2011;3:18–23.
10. Fischer J, Ganellin R. Analogue-based Drug Discovery. London: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; 2006 575 p.
11. Najafzadeh K, Sohrab Pour H, Ghadyanee M, Shiehmorteza M, Jamali M, Majdzadeh S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the role of formoterol in the management of acute asthma. Emergency medicine journal : EMJ. 2007;24(5):317–21.
12. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. Life sciences. 1993;52(26):2145–60.
13. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory medicine. 2005;99(12):1511–20.
14. Booth H, Bish R, Walters J, Whitehead F, Walters EH. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. Thorax. 1996;51(11):1100–1104.
15. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. Chest. 2005; 128(4):1936–1942.
16. Sears MR. Long-acting bronchodilators in COPD. Chest. 2008; 133(5):1057–1058.
17. Campbell SC, Criner GJ, Levine BE, et al. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2007;20(5):571–579.
18. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. The European respiratory journal. 2002;19(1):182–191.
19. Newton R, Giembycz MA. Understanding how long-acting β -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids in asthma — an update. British journal of pharmacology. 2016;173(24):3405–3430.

REFERENCES

1. Ostrovskyy MM, Varunkiv OI. *Vybir optimalnoi skhemy podolannya obstruktyvnoho syndromu pry virus-indukovanykh hostrykh bronkhityakh* (Choice of the optimal scheme of overcoming obstructive syndrome in virus-induced acute bronchitis). *Astma ta alergiya*. 2014;1:52–54.
2. Taylor RB, David AK, Fields SA, Weinberg HN, et al. (2003) Fundamentals of Family Medicine. Obstructive Airway Disease. Springer, New York, NY. 2003;726–733.
3. Babak CL, Golubev LA, Gorbunova MV. *Bronhoobstruktyvnyy sindrom v praktike terapevta* (Broncho obstructive syndrome in the practice of a therapist). *Trudnyy patsient*. 2010;11:36–41.
4. Jindal SK. Dutch hypothesis: revisited? Chest. 2004;126(2):329–331.
5. Orië NGM, Sluiter JH. The host factor in bronchitis. Bronchitis proceedings of the international symposium on bronchitis. Groningen: Assen Royal Vangorcum. 1960;43–54.
6. Petty TL. The history of COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2006;1(1):3–14.
7. Angelis N, Porpodis K, Zarogoulidis P, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of thoracic disease. 2014;6(1):167–172.
8. Lourens DR, Benitt PN. *Klinicheskaya farmakologiya* (Clinical pharmacology). Moskva: Meditsina. 1991;656 p.
9. Avdeev SN, Brodskaya ON. Sterile-Nebs — new opportunities of nebulizer therapy of obstructive pulmonary disease. Scientific review of respiratory medicine. 2011;3:18–23.
10. Fischer J, Ganellin R. Analogue-based Drug Discovery. London: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA. 2006;575 p.
11. Najafzadeh K, Sohrab Pour H, Ghadyanee M, Shiehmorteza M, Jamali M, Majdzadeh S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the role of formoterol in the management of acute asthma. Emergency medicine journal: EMJ. 2007;24(5):317–321.
12. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. Life sciences. 1993;52(26):2145–2160.
13. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory medicine. 2005;99(12):1511–1520.
14. Booth H, Bish R, Walters J, Whitehead F, Walters EH. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. Thorax. 1996;51(11):1100–1104.
15. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. Chest. 2005;128(4):1936–1942.
16. Sears MR. Long-acting bronchodilators in COPD. Chest. 2008;133(5):1057–1058.
17. Campbell SC, Criner GJ, Levine BE, et al. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2007;20(5):571–579.
18. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. The European respiratory journal. 2002;19(1):182–191.
19. Newton R, Giembycz MA. Understanding how long-acting β -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids in asthma - an update. British journal of pharmacology. 2016;173(24):3405–3430.