

РОЛЬ β_2 -АГОНІСТІВ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ В ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Ronald Dahl

За матеріалами конференції "Удосконалене лікування астми". Берлін, 20—21 травня 1999 року

Клінічні наукові дослідження, проведені за останні 10 років, дають підставу зробити висновок щодо місця і ролі пролонгованих β_2 -агоністів у лікуванні астми. Результати цих досліджень свідчать, що справді β_2 -агоністи пролонгованої дії є безпечними засобами і сприяють поліпшенню контролю над захворюванням.

Нині встановлено дії та наслідки, зумовлені численними порушеннями з боку дихальних шляхів. Не лише запалення, а й структурні зміни у стінці бронхів, такою ж мірою як функціональні та генетичні, призводять до обструкції дихальних шляхів і гіперреактивності бронхів (ГРБ). З одного боку, це визначає співвідношення з клінічними проявами астми (денні та нічні симптоми), які впливають на якість життя пацієнта. Вона суттєво знижується при "активності" астми. З іншого боку, обструкція дихальних шляхів і ГРБ пов'язані з загостреннями захворювання та вимушеними госпіталізаціями, які є основними причинами зростання витрат на лікування астми (рис. 1).

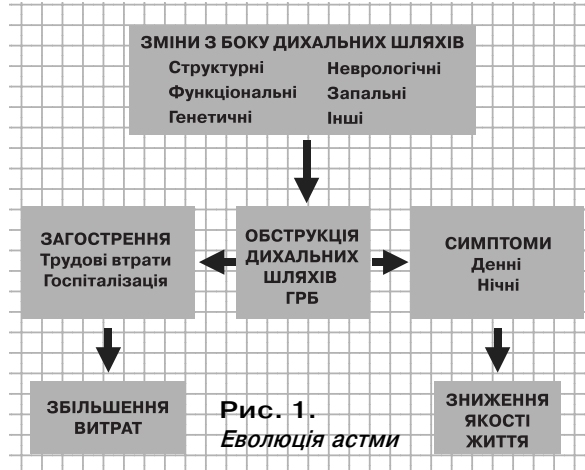


Рис. 1. Еволюція астми

У дослідженні під керівництвом Pearlman (1992) отримано переконливі докази, що за 12 тижнів лікування з щоденним застосуванням сальметеролу поліпшилася вихідна ранкова легенева функція, і під час відвідувань клініки щогодинні виміри об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) засвідчили тривале і стійке збільшення показників ОФВ₁ протягом дня. Напротивагу, коротко-

діючий β_2 -агоніст сальбутамол мав лише короточасний вплив на поліпшення ОФВ₁, знову аналогічного ефекту було досягнуто при повторному та частішому застосуванні сальбутамолу (рис. 2).

Це певною мірою пов'язано з суттєво сильнішим зв'язком сальметеролу з β_2 -рецепторами. Характер взаємодії сальметеролу і формотеролу з β -рецепторами забезпечує довготривалий ефект цих засобів.*

Проте для досягнення пролонгованої дії необхідна вища доза формотеролу, оскільки ефективність і тривалість дії формотеролу є дозозалежними, тоді як у випадку застосування сальметеролу тривалість дії не залежить від дози препарату. Особливості зв'язку з β -рецептором і тривалість дії сальметеролу забезпечують дуже високу селективність сальметеролу до β_2 -рецепторів порівняно з іншими

* Сальметерол випускає фірма GlaxoWellcome під назвою Серевент. Формотерол випускає фірма AstraZeneca під торговою назвою Оксіс і фірма Novartis під назвою Форадил. Препарати формотеролу в Україні не зареєстровані. (Прим. ред.).

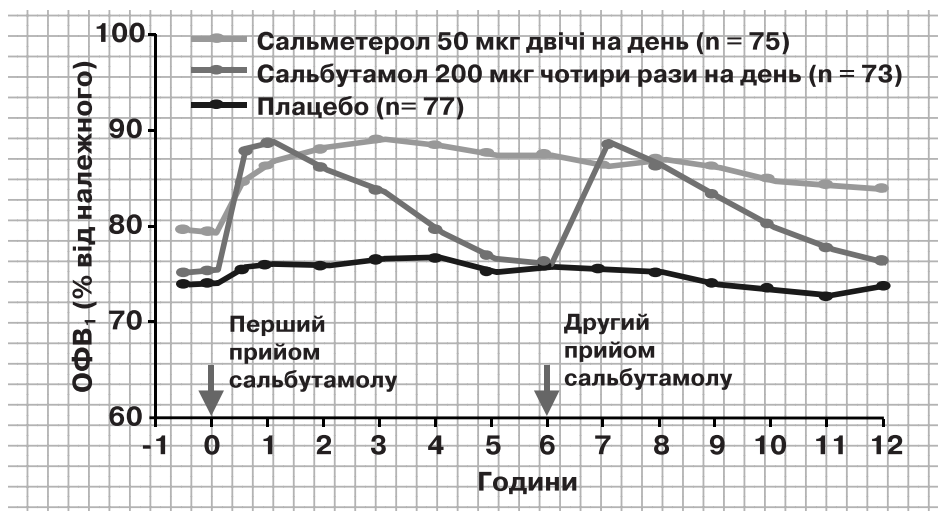


Рис. 2. Порівняння бронходилатуючої активності сальбутамолу, сальметеролу і плацебо після 12-тижневого періоду терапії сальметеролом (Pearlman, 1992)

β_2 -агоністам, що зумовлює також менший ризик виникнення побічних дій (табл. 1).

Нині досліджено, що каркасом клітинної мембрани є два ліпідні шари, а β_2 -рецептор міститься всередині мембрани. Він має 7 трансмембранних петель, активний центр та додаткове місце зв'язку, яке розміщене осторонь від активного центру. Молекула сальметеролу є доволі великою і має довгий високоліпофільний ланцюг ("хвіст") та ще більш ліпофільну частину, яка взаємодіє з активним центром рецептора. Сальметерол проникає в клітинну мембрану через ліпофільний довгий ланцюг і тоді вступає у взаємодію з рецептором шляхом бокового прикріплення молекули до додаткового центру зв'язку. Така фіксація є унікальною особливістю сальметеролу і забезпечує його довготривалість дії, оскільки діюча частина молекули сальметеролу може повторно зв'язуватися з активним центром рецептора. Завдяки такому механізму зв'язку тривалість дії сальметеролу не залежить від дози препарату.

Крім того, сальметерол є лише парціальним агоністом. При його застосуванні неможливо досягти максимальної активації G-протеїну, як при застосуванні формотеролу, який є повним агоністом.**

Під час лікування із застосуванням сальметеролу не спостерігали розвитку толерантності щодо бронхопротективного ефекту, а в деяких дослідженнях простежується навіть поступове посилення бронхопротективної дії.

** Парціальні (часткові) агоністи β_2 -рецепторів, до яких належать сальбутамол і сальметерол, менш активні щодо одного й того ж β_2 -рецептора, проте зв'язуються з більшою кількістю рецепторів. Повні агоністи β_2 -рецепторів (фенотерол і формотерол) "витискають" з β_2 -рецептора увесь можливий ефект, але зв'язуються з меншою кількістю рецепторів. Така різниця має значення щодо розвитку побічних дій, пов'язаних з тим, що повні агоністи з більшою ймовірністю спричиняють розвиток толерантності і втрати чутливості рецептора, а також інтенсивніше впливають на β_1 -рецептори серця і судин. (Прим. ред.).

Таблиця 1.

Селективність β_2 -агоністів до β_2 -рецепторів відносно β_1 -рецепторів

β -агоніст	Селективність, β_2/β_1
Ізопреналін	1
Сальбутамол	1375
Фенотерол	120
Формотерол	400
Сальметерол	85 000

Клінічна “цінність” терапії сальметеролом полягає в тому, що препарат послаблює симптоми астми як вдень, так і вночі. Застосування β_2 -агоністів пролонгованої дії є особливо доцільним, коли при терапії інгаляційними кортикостероїдами зберігаються симптоми нічної астми. Довготривале лікування із застосуванням сальметеролу насправді запобігає розвитку загострень у пацієнтів з астмою легкої та середньої важкості перебігу.

Бронходилатуючий вплив пролонгованих β_2 -агоністів, визначений шляхом вимірів пікової швидкості видиху, вивчали у дослідженні FACET (1997), де до терапії інгаляційними стероїдами (будесонід) додавали формотерол. Результати цього дослідження свідчать про зменшення числа загострень при поєднаній терапії порівняно з терапією лише стероїдами.

Аналіз отриманих у багатьох дослідженнях даних дозволяє зробити висновок, що застосування сальметеролу двічі на добу забезпечує 24-годинну стабілізацію показників легеневої функції без розвитку толерантності. Сальметерол зменшує ГРБ, проте відзначено суттєво вищу протективну дію після застосування першої дози препарату порівняно з подальшим прийомом.

Розвиток толерантності щодо бронхопротективної дії засвідчено в дослідженнях з формотеролом. Проте зниження протекторного ефекту β_2 -агоністів пролонгованої дії не має клінічного значення. Клінічна “цінність” терапії сальметеролом полягає в тому, що препарат послаблює симптоми астми як вдень, так і вночі. Застосування β_2 -агоністів пролонгованої дії є особливо доцільним, коли при терапії інгаляційними кортикостероїдами зберігаються симптоми нічної астми.

Дуже важливим є те, що довготривале лікування із застосуванням сальметеролу насправді запобігає розвитку загострень у пацієнтів з астмою легкої та середньої важкості перебігу. Дослідження під керівництвом Taylor, проведене в Новій Зеландії у 198 пацієнтів з астмою (1998 р.), свідчить, що терапія сальметеролом порівняно з терапією плацебо чи сальбутамолом, збільшує вільний від загострень інтервал. У цих пацієнтів, переважна більшість яких застосовувала різні дози інгаляційних кортикостероїдів, суттєво зменшилася частота загострень легкого ступеня важкості і певною мірою — частота важких загострень.

У США д-р Кетр описав вплив сальметеролу на якість життя у 506 пацієнтів з астмою, які регулярно отримували терапію інгаляційними кортикостероїдами, використовуючи анкету-опитування. Він відзначив поліпшення якості життя в цілому і, зокрема, поліпшення активності, емоційного стану та зменшення симптомів астми.

Загалом комбінована терапія з сальметеролом є великим прогресом у лікуванні астми. Сальметерол має довготривалу дію, яка не залежить від дози препарату, відсутня толерантність щодо бронходилатуючого впливу. Роль сальметеролу як засобу базисної терапії астми є очевидною.

Підготувала *Ольга Толох*