

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Н. Бердникова, кандидат медицинских наук,
М. Журавлева, доктор медицинских наук, профессор,
В. Кукес, академик РАН, профессор
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: berdnad@mail.ru

Бронхообструктивный синдром (БОС) – состояние, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости. Наиболее частые причины БОС – бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. В терапии заболеваний, сопровождающихся БОС, чаще всего используют ингаляционные β_2 -агонисты или их комбинацию с антихолинергическими средствами.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, β_2 -агонисты, М-холиноблокаторы.

Бронхообструктивный синдром (БОС) – состояние, характеризующееся нарушением проходимости воздушного потока по бронхиальному дереву. БОС является главным звеном патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА), однако бронхообструкция может встречаться и при других заболеваниях, таких как острый бронхит, туберкулез, саркоидоз, аспирация инородного предмета, опухоли бронхов или легких, фиброзирующий альвеолит и др. Кроме того, проявлениями БОС могут сопровождаться заболевания, не связанные с бронхолегочной системой: сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания желудочно-кишечного тракта и др. [1].

Клиническая картина БОС представлена следующими симптомами: одышкой, приступами удушья, чувством сдавления или заложенности в грудной клетке, свистящими хрипами, приступообразным кашлем (обычно с незначительным отхождением мокроты). Функциональными критериями БОС являются снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 80\%$ и соотношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких – $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, которые отражают степень тяжести обструкции, а проведение пробы с бронхолитиком требуется для установления характера бронхообструкции.

При выявлении БОС любой этиологии необходимо проведение мероприятий, направленных на экстренное купирование бронхоспазма. Вместе с этим также важно установить причину бронхообструкции, так как это определит дальнейшую тактику ведения таких пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОС ПРИ ХОБЛ И БА

Как уже отмечалось, среди всех хронических процессов дыхательных путей почти в 2/3 случаев причиной бронхообструкции являются ХОБЛ и БА. Субстратом для возникновения БОС является воспаление слизистой оболочки дыха-

тельных путей. В этих условиях в ответ на воздействие любых провоцирующих факторов – специфических (аллерген) и неспецифических (поллютанты, инфекция, вирусы, холод и т.д.) – происходят спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой оболочки дыхательных путей и гиперсекреция слизи. Подобная ситуация характерна для БА, патогенетическую основу которой составляет гиперреактивность дыхательных путей. При этом за формирование острого бронхоспазма ответственны биологически активные вещества (БАВ – гистамин, серотонин, лейкотриены и др.), а за более позднюю реакцию – клетки воспаления (эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеары, тромбоциты), которые способствуют отеку стенки бронхов, увеличению продукции мокроты, дискринии и прогрессированию воспаления.

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением, которое приводит к ремоделированию и сужению мелких дыхательных путей, что обуславливает фиксированную обструкцию, деструкцию паренхимы легких, разрушение альвеол и снижение эластических свойств легких (рис. 1). Воспалительный инфильтрат слизистой бронхов при ХОБЛ представлен нейтрофилами, макрофагами и цитотоксическими Т-лимфоцитами ($CD8^+$).

Однако, реальная клиническая практика значительно сложнее, и достаточно часто встречаются пациенты, у которых имеются признаки как ХОБЛ, так и БА. При тяжелых формах БА и ХОБЛ характер воспаления может приобретать сходные черты, а длительно текущая БА имеет признаки необратимой бронхообструкции, фактически являясь фактором риска ХОБЛ. Некоторые пациенты с БА являются курильщиками или имеют профессиональные вредности, в связи с чем, астма приобретает черты ХОБЛ. Напротив, пациенты с ХОБЛ могут демонстрировать обратимую бронхообструкцию и эозинофилию мокроты, т.е. признаки присущие БА. К тому же в последнее время все чаще обсуждаются различные фенотипы БА. Это связано с тем, что только гипотезой Th2-воспаления, которая ассоциируется с атопией, повышением уровня IgE, эозинофильным воспалением и положительным ответом на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) не удается объяснить другие варианты БА (с поздним дебютом, неаллергическая, с фиксированной бронхообструкцией и др). В соответствии с рекомендациями GINA (2014) и GOLD (2014) не только изменены определения ХОБЛ и БА, но и обозначена патология, объединяющая ХОБЛ и БА – asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) [3, 4].

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Возможность доставки препарата непосредственно в дыхательные пути с помощью ингаляторов и небулайзеров позволила достичь почти неосуществимой цели в фармакотерапии: превосходной клинической эффективности и высокого уровня безопасности.

В настоящее время использование бронхолитиков стало рутинной ежедневной практикой в терапии БОС независимо от его этиологии. Ингаляционный способ доставки бронхорасширяющих препаратов позволил довольно широко варьировать дозы, расширить использование данных препаратов у пациентов крайних возрастных групп: от детей с первых лет жизни до людей пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующие заболевания. Ингаляционная терапия стала неотъемлемой частью оказания скорой помощи при остро возникшем БОС любой этиологии или обострении бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ,

БА), когда требуется использование многократных доз бронхолитиков.

Тяжелая обструкция дыхательных путей значительно снижает эффективность вдоха через дозированные аэрозольные устройства, поэтому для достижения бронхолитического эффекта необходимы большие дозы лекарственных средств, что можно обеспечить только с помощью небулайзера. Однако систематический обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований показал, что различные устройства, используемые для доставки бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов, могут быть одинаково эффективны у пациентов с ХОБЛ и БА [5]. Тем не менее авторы, признавая удобство и эффективность дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов, считают, что для определенной группы пациентов использование небулайзерной терапии является более предпочтительным. При тяжелом течении или обострении бронхообструктивных заболеваний, а также для пациентов крайних возрастных групп (дети и пожилые) обоснованным считается использование лекарственных средств с помощью небулайзера.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫБОР БРОНХОЛИТИКА В ТЕРАПИИ БОС

Фармакогенетические исследования дали возможность выявить некоторые генные варианты, позволяющие спрогнозировать течение заболевания и предположить потенциальную пользу от проводимой терапии. По разным данным, примерно у половины пациентов отмечается неудовлетворительный ответ на лечение β_2 -агонистами, ингаляционными ГКС (ИГКС) и антагонистами лейкотриенов, что указывает на определенную роль генетических факторов в ответе на терапию.

Неотъемлемой составляющей терапии БОС является использование β_2 -агонистов короткого действия, особенно когда выраженные или тяжелые приступы бронхообструкции заставляют пациента часто применять эти препараты. Однако интенсивная стимуляция β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) приводит к десенситизации и прекращению синтеза новых рецепторов (down-регуляция), что снижает бронходилатационный эффект. В исследованиях *in vitro* аллельный полиморфизм β_2 -АР на кодонах 16 и 27 определяет степень β_2 -агонистиндуцированной рецепторной down-регуляции и десенситизации: полиморфизм *Gly16* β_2 -АР увеличивает предрасположенность к down-регуляции по сравнению с *Arg16*, в то время как полиморфизм *Glu27* проявляет относительную резистентность в отличие от *Gln27* [6]. Пациентам, гомозиготным по *Arg16*, следует избегать приема β_2 -агонистов короткого действия и использовать другие группы бронхолитиков, на-

пример М-холиноблокаторы [7]. *Gly16* связывают с ночной астмой и толерантностью β_2 -АР к эндогенным катехоламинам, что приводит к большей исходной бронхиальной обструкции [8]. Результаты других исследований показали, что β_2 -полиморфизм не влияет на клиническую картину при одновременном использовании β_2 -агонистов и ИГКС [9]; предполагают, что это связано с тем, что глюкокортикостероиды способствуют синтезу новых β_2 -АР. Однако при исследовании одного полиморфизма разные авторы демонстрируют противоречивые результаты. Это связано с тем, что в развитии заболевания или ответа на лечение могут участвовать несколько генов, и далеко не всегда замена всего лишь одного нуклеотида в одном гене ответственна за возникновение нарушений.

Целями нашего исследования были выявление вариантов полиморфизма в гене β_2 -АР у больных БА и изучение выраженности бронходилатационного ответа в зависимости от полиморфизма β_2 -АР *Arg16Gly*. Исследование проводилось в 2 этапа: на 1-м этапе проводили генотипирование 166 больных БА (66 мужчин и 100 женщин) в возрасте $48,6 \pm 11,9$ года, славянского происхождения. Во 2-м этапе участвовали 62 пациента, принимающих ИГКС и короткодействующие β_2 -агонисты. В исходном периоде показатель ОФВ₁ составил $58,6 \pm 24,9\%$ от должного. Всем пациентам проводили пробу с М-холиноблокатором ипратропия бромидом + β_2 -агонистом короткого действия с дальнейшей повторной спирометрией. Результаты исследования: на 1-м этапе при генотипировании выявлены *Arg16Arg* – у 16,86%, *Arg16Gly* – у 51,8% и *Gly16Gly* – у 31,3% пациентов с БА. Не установлено различий в значениях ОФВ₁ (% от должного) в зависимости от генотипа: *Arg16Arg* – $57,3 \pm 24,7\%$, *Arg16Gly* – $60,6 \pm 25,9\%$, *Gly16Gly* – $59,0 \pm 23,2\%$. На 2-м этапе при анализе прироста ОФВ₁ оказалось, что после проведения пробы с бронхолитиком больных с обратимостью было больше всего (100%) в группе с алле-

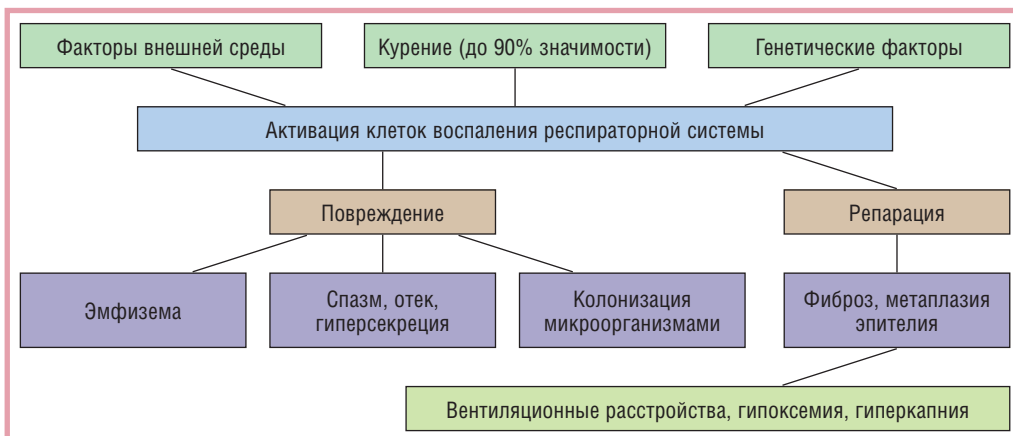


Рис. 1. Патогенез ХОБЛ [2]

Индивидуальный анализ результатов теста на обратимость; n (%)				
Генотип β_2 -АР	Прирост ОФВ ₁			
	<12%	≥12%	≥20%	≥25%
<i>Arg16Arg</i> (n=18)	0 (0)	4 (22,2)	4 (22,2)	10 (55,5)
<i>Arg16Gly</i> (n=26)	5 (19,2)	6 (23,1)	1 (2,6)	14 (53,5)
<i>Gly16Gly</i> (n=18)	4 (22,2)	0 (0)	3 (16,6)	11 (61,1)

лем *Arg16Arg*, с *Arg16Gly* — 80,7% и аллелем *Gly16Gly* — 77,7%. Среди обследованных с увеличением $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ в тесте с бронхолитиком больных с генотипом *Arg16Arg* и *Gly16Gly* было 77,8%, в то время как с генотипом *Arg16Gly* — всего 56,1% (см. таблицу).

В результате исследования было показано, что частота аллеля *Arg16Arg* в гене β_2 -АР составила 16,9% у больных БА, что соответствует результатам, полученным другими авторами [10]. При проведении теста с бронхолитиками среди пациентов с генотипом *Gly16Gly* было больше больных с необратимостью, что, вероятно, связано с существованием толерантности к эндогенным катехоламинам.

Таким образом если у пациентов терапия β_2 -агонистами не дает ожидаемого эффекта, следует рассмотреть вопрос о включении в терапию М-холиноблокаторов — как для ликвидации острого бронхоспазма, так и для длительной бронхолитической терапии [11].

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННОЙ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Использование фиксированных комбинаций лекарственных средств удобно в управлении многими заболеваниями, и БОС не является исключением. Для экстренной бронходилатации самой востребованной комбинацией, используемой как в ежедневной амбулаторной практике, так и в стационаре, является комбинация ипратропия бромид и фенотерола, обладающая следующими характеристиками:

- быстрое наступление эффекта и продолжительность действия связаны с фармакокинетическими особенностями препаратов: начало действия фенотерола наступает на 3–5-й минуте, становится максимальным через 30 мин и сохраняется в течение 3–6 ч; ипратропия бромид начинает действовать через 15 мин, максимум действия достигается через 1,5 ч и сохраняется 4–8 ч;
- возможность усилить бронходилатационный эффект за счет воздействия на различные рецепторы на всем протяжении бронхиального дерева (ипратропия бромид действует преимущественно на проксимальные отделы, где сосредоточены М-холинорецепторы, а фенотерола — на дистальные отделы бронхов с максимальной плотностью β_2 -АР) [12, 13];
- наличие ипратропия бромиды позволило снизить дозу фенотерола, что значительно уменьшает вероятность развития кардиотоксических эффектов, которые обусловлены низким коэффициентом селективности фенотерола в отношении β_2/β_1 -рецепторов. Если принять коэффициент селективности изопrenalина за 1, то для фенотерола он будет равен 120, а для салбутамола — 1375 [14];
- в отличие от β_2 -адренорецепторов, для М-холинорецепторов не характерны тахифилаксия и снижение рецепторной активности, связанное с возрастом [15, 16];
- с учетом фармакогенетических особенностей β_2 -АР присоединение М-холиноблокаторов к β_2 -агонистам позволяет добиваться надежного и более значительного бронходилатационного эффекта [17];
- хороший профиль безопасности делает возможным использование комбинации фенотерол + ипратропия бромид во всех возрастных группах, включая детей младшего возраста и у пожилых, не только при БА и ХОБЛ, но и для купирования БОС любой этиологии.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время воспроизведенные препараты (генерики) используются достаточно широко, так как их стоимость значительно ниже, чем у оригинального препарата. Это позволяет обеспечить необходимыми препаратами практически всех пациентов, которым показана терапия с применением данных лекарственных веществ. Во всех странах требования для производства генериков и оригинальных препаратов одинаковы и соответствуют правилам надлежащей производственной практики GMP (Good Manufacturing Practice) — это требования ВОЗ, определяющие жесткие стандарты производственных помещений, оборудования, сырья, персонала, методов контроля и др., что и обеспечивает высокое качество лекарства.

С целью установления идентичности генерика оригинальному препарату исследуют их биоэквивалентность, что является подтверждением их одинакового клинического эффекта и профиля безопасности. Сложнее обстоит ситуация с генерическими ингаляционными препаратами. Это связано с тем, что эффективность ингаляционной терапии зависит не только от ингалируемого вещества, но и от самого устройства. В качестве средств доставки ингаляционных лекарственных препаратов используются высокотехнологичные устройства, воспроизведение и производство которых требует определенных технологий. Руководство Европейского медицинского агентства (ЕМА) по установлению биоэквивалентности ингаляционных препаратов предлагает следующий ступенчатый подход к установлению биоэквивалентности оригинального и генерического ингаляторов:

1. оценка эквивалентности состава сравниваемых препаратов и сходства свойств используемого средства доставки;
2. изучение системной фармакокинетики и легочного депонирования;
3. оценка фармакодинамических свойств и клинической эффективности.

Крайне важен тот факт, что в РФ регуляторными органами разрешено ограничиться исследованиями *in vitro*, если сравниваются два лекарственных вещества в одной и той же лекарственной форме и схожей ингаляционной дозе; присутствие же вспомогательных веществ не влияет на свойства препарата, ощущение пациента и профиль безопасности. При этом технические характеристики дозирующих устройств должны быть идентичны [18–20]. Сегодня в условиях импортозамещения и экономической ситуации является актуальным вопрос о возможности использования российских препаратов как наиболее доступной терапии бронхообструктивных заболеваний, так как они могут в полной мере обеспечить неотложную терапевтическую помощь, базисную терапию и длительный бронхолитический контроль.

В качестве примера можно привести препарат «Ипратерол-натив[®]», раствор для небулайзера, производимый отечественной компанией «Натива». Сравнение состава генерического препарата компании «Натива» «Ипратерол-натив[®]» и оригинального препарата «Беродуал[®]» показало, что по составу препараты различаются только одним из вспомогательных веществ: бензалкония хлорид заменен на натрия бензоат.

Как видно из рис. 2, препараты «Ипратерол-натив[®]» («Натива») и «Беродуал[®]» («Берингер Ингельхайм») в виде растворов для небулайзеров при сравнительных исследованиях аэродинамических свойств показали их полную идентичность по величине респираторной фракции и профилям распределения частиц по размерам [21]. Таким образом, про-

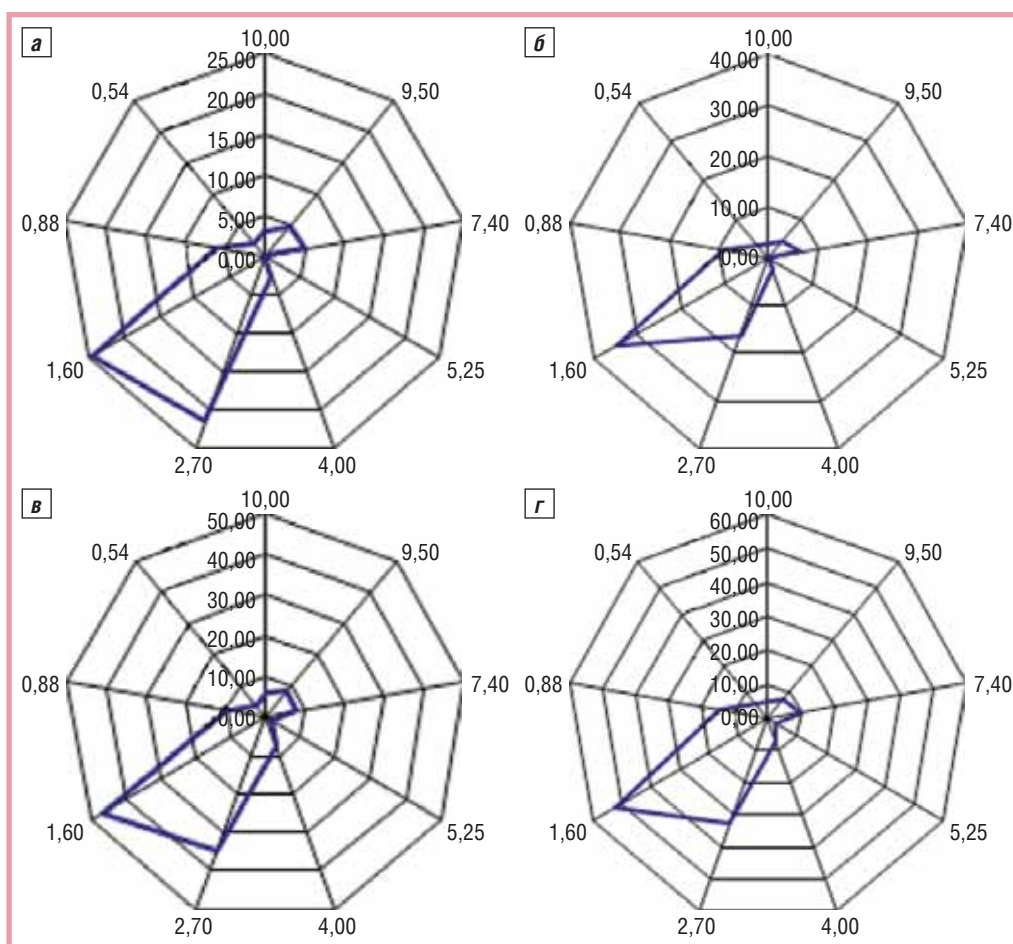


Рис. 2. Определение аэродинамических свойств: а, б – ипратропия бромид в препаратах «Беродуал®» и «Ипратерол-натив®», соответственно; в, г – фенотерола в препаратах соответственно «Беродуал®» и «Ипратерол-натив®»

демонстрированные сопоставимые результаты по качественному и количественному составу, а также респираторной фракции генерического и оригинального препаратов являются свидетельством их схожей клинической эффективности.

Положительный клинический опыт применения препарата «Ипратерол-натив®» у пациентов с БОС при обострении бронхообструктивного заболевания (ХОБЛ, БА) накоплен в рамках наблюдательного исследования на клинической базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в Городской клинической больнице им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения Москвы.

В неотложном лечении БОС препаратами 1-й линии являются ингаляционные β_2 -агонисты и (или) их комбинация с М-холиноблокаторами. Оптимальным для этих целей является выбор фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромид. За счет синергизма обоих компонентов по скорости наступления эффекта и выраженности бронхолитического действия они превосходят другие короткодействующие β_2 -агонисты. Широкий спектр показаний, включающий БА, ХОБЛ и сочетание этих заболеваний, позволяет безошибочно использовать фиксированную комбинацию фенотерола + ипратропия бромид. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и (или) БА важной составляющей проводимой терапии является возможность использовать

бронхолитики (дозированный аэрозольный ингалятор или небулайзер) не только для купирования бронхоспазма, но и в плановом порядке при ухудшении течения заболевания. Следует отметить высокий профиль безопасности данной комбинации, что позволяет применять их у детей младшего возраста и у пожилых пациентов.

Доказательства сопоставимости качественных и количественных характеристик в совокупности с результатами эквивалентности *in vitro* являются обоснованными аргументами в пользу того, что российские ингаляционные генерики способны обеспечивать клиническую эффективность и профиль безопасности в такой же степени, как и оригинальные препараты, у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Литература

1. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром – универсальное патологическое состояние в пульмонологии // Медицина неотложных состояний. – 2006; 5 (6): 8–13. URL <http://www.mif-ua.com/>
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / СПб: Невский диалект, 1998; с. 234–40, 436–40.
3. Global Initiative for asthma (GINA), update 2014. URL <http://www.ginasthma.org>
4. Global Initiative for COPD, update 2014. URL <http://www.goldcopd.org/guidelines-resources.htm>
5. Holland A., Smith F., Penny K. et al. Metered dose inhalers versus nebulizers for aerosol bronchodilator delivery for adult patients receiving mechanical ventilation in critical care units (Review) // The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. – 2013; Issue 6. <http://www.update-software.com/>
6. Green S., Turki J., Vegarano P. et al. Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airways smooth muscle cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1995; 13: 25–33.
7. Metzger N., Kockler D., Gravatt L. Confirmed beta16Arg/Arg polymorphism in a patient with uncontrolled asthma // Ann. Pharmacother. – 2008; 42 (6): 874–81.
8. Ligett S. Pharmacogenetics of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors // Pharmacology. – 2002; 137: 1213–6.
9. Bleecker E., Posthuma D., Lawrance R. et al. Effect of ADRB2 polymorphism on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomized studies // Lancet. – 2007; 370: 2118–25.
10. Генетика бронхолегочных заболеваний. Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой / М.: Атмосфера, 2010; с. 78–95.
11. Tse S., Tantisira K., Weiss S. The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Asthma Therapy // Pharmacogenomics J. – 2011; 11 (6): 383–92.
12. Westby M. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004; 3 (Art No CD003269).
13. Carstairs J., Nimmo A., Barnes P. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung // Am. Rev. Respir. Dis. – 1985; 132 (3): 541–7.

14. Бронхиальная астма. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. В 2-х т. / М.: Агар, 1997; Т. 2.: с. 269–91, 303–21.
15. Tatsuya Haga. Molecular properties of muscarinic acetylcholine receptors // Proc. Jpn. Acad. Ser. Phys. Biol. Sci. – 2013; 89 (6): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/226608/11_PMC3749793
16. Mak J., Barnes P. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990; 141 (6): 1559–68.
17. Клиническая фармакология. Под ред. акад. РАН, проф. В.Г. Кукеса / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; с. 526–47.
18. Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? // Пульмонология. – 2012; 3: <http://journal.pulmonology.ru/index.php/pulm/article/viewFile/92/91>
19. Fuglsang A. The US and EU regulatory landscapes for locally acting generic/hybrid inhalation products intended for treatment of asthma and COPD // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv. – 2012; 25 (4): 243–7.
20. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic, equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents <http://www.ema.europa.eu/>
21. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! // Лечащий врач. – 2014; 11: <http://http://www.lvrach.ru/>

PERSONALIZED MEDICINE IN BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME

N. Berdnikova, PhD; M. Zhuravleva, MD; V. Kukes, MD, Academician of Russian Academy of Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bronchial obstruction syndrome (BOS) is mainly caused by asthma, obstructive pulmonary disease (COPD), or emphysema. Asthma and COPD can be effectively treated by bronchodilator therapies delivered by inhalation. Inhalation of beta2-adrenergic agonist and combination of the anticholinergic agent and the beta2-adrenergic agonist is advantageous for the treatment of any bronchoobstructive syndrome prevention and exacerbation of asthma and COPD.

Key words: bronchial obstruction syndrome, asthma, COPD, beta2-adrenergic agonist, anticholinergic agent.