

Ф.И.Петровский

## **β<sub>2</sub>-АГОНИСТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ. ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПОКАЗАТЕЛИ СМЕРТНОСТИ**

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

β-адреномиметики, несомненно, являются самыми эффективными бронхолитиками, применяемыми в настоящее время. Именно поэтому практически каждый больной с астмой принимает препараты этого класса с известной периодичностью. Пациенты могут не пользоваться ингаляционными кортикостероидами (ИКС), кромонами и т.д., но спасительный баллончик сальбутамола или другого препарата есть у каждого под рукой. В отечественной литературе очень много сказано о безопасности применения различных средств, используемых для терапии бронхиальной астмы. Наибольшее внимание уделяется ИКС. Именно этот класс препаратов существенным образом улучшил показатели смертности и динамику заболевания в целом. Недаром отношение ИКС/средства скорой помощи используется как показатель, отражающий общее качество лечения больных бронхиальной астмой: чем больше этот показатель, тем лучше. Как это ни странно, но, несмотря на тотальное использование больными бронхиальной астмой β<sub>2</sub>-агонистов, очень немного сказано о безопасности их применения. Тем не менее эти препараты имеют тяжелые и жизнеугрожающие побочные эффекты, более того, различные представители β<sub>2</sub>-агонистов не эквивалентны друг другу по профилю безопасности и влиянию на течение заболевания.

Безопасность ингаляционных адреномиметиков стала обсуждаться около 50 лет назад, с введением в практику ингаляторов, содержащих адреналин. Хотя адреналин приносил симптоматическое облегчение, оказалось, что уровень смертности в группе больных, применявших ингаляции адреналина, был в 5 раз выше по сравнению с группой, не применявшей этот препарат [6]. С тех пор были разработаны сначала неселективные β-агонисты, а затем и селективные β<sub>2</sub>-агонисты. Несмотря на значительный прогресс фармакологии, ингаляционные β<sub>2</sub>-адреномиметики продолжают оставаться в центре внимания как препараты, потенциально способные влиять на смертность и течение бронхиальной астмы.

### **Влияние на течение заболевания**

Клинические исследования позволили установить несколько феноменов, связанных с регулярным применением β<sub>2</sub>-агонистов: повышение бронхиальной гиперреактивности; развитие толерантности и снижение бронхопротективных свойств; высокая аллергенная нагрузка и маскировка ухудшения астмы; снижение уровня контроля астмы. Рассмотрим каждый случай в отдельности.

### *Бронхиальная гиперреактивность*

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является одной из компонент бронхиальной астмы и коррелирует с тяжестью заболевания, степенью нарушения функции легких и симптомами. Таким образом, изменение БГР под влиянием β<sub>2</sub>-агонистов может быть косвенным доказательством их влияния на тяжесть бронхиальной астмы. Было показано, что применение β<sub>2</sub>-агонистов на регулярной основе приводит к повышению БГР, однако эти изменения с течением времени достигают плато и необязательно сопровождаются ухудшением легочной функции или увеличением симптоматики [12,16,19,20,28]. Возможными механизмами повышения БГР являются активация воспаления (за счет повышенной аллергенной нагрузки) и/или эффекты неактивных (+)S-изомеров β<sub>2</sub>-агонистов [17]. В отличие от коротко действующих β<sub>2</sub>-агонистов регулярное применение длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов сальметерола и формотерола не приводит к повышению БГР [5,17]. Причина этих различий неясна, и, по всей вероятности, влияние на БГР является свойством только коротко действующих β<sub>2</sub>-агонистов.

### *Толерантность*

Регулярное применение β<sub>2</sub>-агонистов (коротко действующих и длительно действующих) приводит к развитию толерантности к небронходилатационным эффектам, включая тремор, тахикардию, электрофизиологические эффекты (удлинение интервала QT), гипергликемию и гипокалиемию [22,24]. Логично предположить, что в случае развития толерантности обострение астмы будет сопровождаться более тяжелыми приступами из-за меньшей чувствительности бронхов к бронходилатирующему действию β<sub>2</sub>-агонистов, однако данных, подтверждающих развитие клинически значимой толерантности к бронходилатационным эффектам β<sub>2</sub>-агонистов в настоящее время нет [5]. Одним из проявлений толерантности может быть снижение бронхопротективных свойств β<sub>2</sub>-агонистов в отношении различных бронхоконстрикторных стимулов. И хотя по мере приема β<sub>2</sub>-агонистов бронхопротективный эффект снижается, он значительно отличается от плацебо. Таким образом, клиническая важность установленных изменений чувствительности бронхов к β<sub>2</sub>-агонистам остается неопределенной [15]. Регулярное использование β<sub>2</sub>-агонистов приводит к десенситизации β-адренорецепторов и теоретически это может приводить к

частичной потере бронходилатационных свойств препаратов. В исследованиях установлено, что кортикостероиды активируют экспрессию гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора и предотвращают десенситизацию [4]. Однако ИКС по всей видимости не предотвращают потерю бронхопротективных свойств  $\beta_2$ -агонистов в отношении бронхоконстрикторных стимулов [4].

#### Повышение аллергенной нагрузки и маскировка ухудшения астмы

Поскольку  $\beta$ -агонисты блокируют проявления немедленной аллергениндуцированной бронхоконстрикции, возникает возможность повышенной аллергенной нагрузки и как следствие этого поздняя реакция может быть существенно более тяжелой. Поздняя астматическая реакция является проявлением активного воспалительного процесса, индукция которого при применении  $\beta_2$ -агонистов может быть причиной другого потенциального механизма, приводящего к ухудшению течения астмы. Регулярная терапия  $\beta_2$ -агонистами может маскировать симптомы ухудшения астмы, приводя к отсрочке распознавания обострения или тяжелого приступа и отсроченной медицинской помощи [21].

#### Уровень контроля астмы

Вышеперечисленное влияние регулярного применения  $\beta_2$ -агонистов на течение бронхиальной астмы может привести к снижению уровня контроля заболевания. Так, при среднетяжелой астме регулярное использование активного  $\beta_2$ -агониста короткого действия с высоким бронхолитическим потенциалом фенотерола приводит к значительному ухудшению контроля астмы и объективных показателей легочной функции [27]. Несмотря на то что при регулярном применении сальбутамола, также как и при применении фенотерола, повышается БГР, развивается толерантность и частичная потеря бронхопротективных свойств, исследования не доказали, что сальбутамол способен приводить к ухудшению контроля астмы [11,14,30]. Стоит отметить, что все описанные клинические феномены влияния  $\beta_2$ -агонистов (точнее именно фенотерола) на течение бронхиальной астмы возникают лишь при регулярном применении. При использовании  $\beta_2$ -адреномиметиков "по потребности", они не оказывают влияния на течение заболевания [27].

#### Влияние на смертность

В середине 60-х годов было отмечено значительное увеличение смертности от астмы в Великобритании, Ирландии, Новой Зеландии, Австралии, Норвегии. В течение периода в 2—5 лет смертность от астмы возросла в этих странах в 2—10 раз (рис.1) [3,29]. Основной, но не единственной причиной этой эпидемии, возможно, было активное применение высокодозовых препаратов изопреналина. Это подтверждается тем, что в странах, где продажа изопреналина не одобрена, существенного изменения уровня смертности в данный период времени отмечено не было. Кроме того, после введения новых правил, регламентирующих приме-

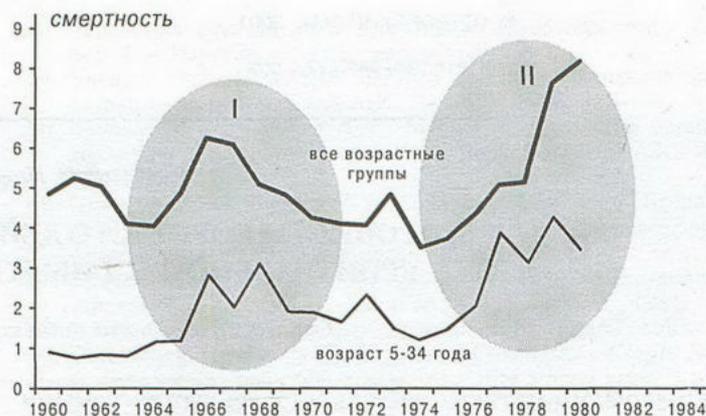


Рис.1. Смертность от астмы в Новой Зеландии в 1960—1980 гг.

I — повышение смертности, ассоциированное с применением высокодозового изопреналина (изопротеренол, изадрин) во второй половине 60-х; II — повышение смертности, ассоциированное с применением фенотерола во второй половине 80-х.

ние изопреналина, и предупреждений об опасности его чрезмерного использования, уровень смертности значительно снизился [5].

Вторая эпидемия смертности от астмы была отмечена в Новой Зеландии в середине 70-х годов [18]. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что основной причиной второй эпидемии оказался фенотерол (см.рис.1) [3,5,25]. Точно также, как и при первой эпидемии, публикация исследования, продемонстрировавшего эту взаимосвязь, и введенные годом позже новые правила продажи фенотерола привели к быстрому уменьшению смертности (1989—1990 гг.) (рис.2) [3,5].

Существуют 3 потенциальных механизма, объясняющих способность  $\beta_2$ -агонистов приводить к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний.

Ухудшение контроля астмы при регулярном применении  $\beta_2$ -агонистов может быть следствием повышения бронхиальной гиперреактивности, развития частичной толерантности и потери бронхопротективных свойств против контрактильных стимулов, повышенной аллергенной нагрузки и маскировки симптомов ухудшения астмы.



Рис.2. Смертность от астмы в Новой Зеландии в 1978—1994 гг.

A — публикация исследования, показавшего ассоциацию высокой смертности и применения фенотерола, B — введение ограничений.

### Внелегочные побочные эффекты, потенцируемые гипоксией

Отсроченная медицинская помощь при тяжелых приступах, вызванная высоким бронхорасширяющим эффектом ряда препаратов (изопреналин и фенотерол). Хотя высокий бронхолитический потенциал препарата в большинстве случаев является выгодным, тем не менее существует опасность недооценки пациентом тяжести приступа, способного перейти в угрожающее жизни состояние с более выраженным воспалением и гиперпродукцией слизи.

Все эти механизмы четко взаимосвязаны. Отсроченная медицинская помощь, ухудшение контроля могут приводить к необходимости многократного повторного применения препарата, что в свою очередь наиболее вероятно приведет к развитию серьезных внелегочных побочных эффектов.

Гипоксия может значительно влиять на функцию ССС, увеличивая ЧСС, сократимость миокарда, АД и активность симпатических нервов. Гипоксия потенцирует инотропный, хронотропный и электрофизиологический эффекты  $\beta$ -агонистов, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде и к нарушенной реполяризации сердечной мышцы [5]. Эти эффекты, вероятно, лежат в основе ишемии миокарда и аритмий, ассоциированных с применением высоких доз  $\beta$ -агонистов при тяжелой астме.

Большинство описанных механизмов, лежащих в основе способности  $\beta_2$ -агонистов влиять на течение астмы и смертность, зависят от внутренней активности и селективности  $\beta$ -агониста. Чем выше внутренняя симпатомиметическая активность и ниже селективность, тем больше бронходилатирующие свойства (повышенная аллергенная нагрузка, маскировка ухудшения астмы, отсроченная медицинская помощь) и вероятность развития внелегочных побочных эффектов [5]. Как уже было сказано, высокая активность препарата (фенотерол, орципреналин, изопреналин), безусловно, является его большим достоинством, но тем не менее препараты с неполной внутренней симпатомиметической активностью (сальбутамол и тербуталин) также дают сопоставимый клинический эффект в отношении бронхоспазма и при этом имеют меньшее острую (регулярное применение) и хроническую токсичность (многократные повторные ингаляции в случае тяжелого обострения) [5,7]. Это очень важная проблема, поскольку существует мнение, что фенотерол, орципреналин, изопреналин обладают более выраженным бронходилатирующим действием по сравнению с сальбутамолом и другими селективными  $\beta_2$ -агонистами. Пациент, несомненно, при свободном выборе отдаст предпочтение “более эффективному лекарству”.

Представления о высокой селективности фенотерола в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов не являются верными. Исследования *in vitro* показали, что фенотерол и изопреналин являются полными агонистами как  $\beta_1$ , так и  $\beta_2$ -рецепторов (отсюда высокая бронхолитическая активность и выраженные внелегочные эффекты), что, видимо, является следствием высокой внутренней симпатомиметической активности этих препаратов [9,13].

Сальбутамол и тербуталин, с другой стороны, являются частичными  $\beta_1$ -агонистами (максимальный эффект меньше, чем максимальный ответ, на который способны ткани) [9,23,26]. Существуют свидетельства того, что фенотерол не превосходит в селективности орципреналин, имеющий несколько большее сродство к  $\beta_2$ -адренорецепторам, чем изопреналин, но традиционно считающийся неселективным  $\beta$ -агонистом [1,10]. Исследования фенотерола и сальбутамола, проведенные у здоровых добровольцев, показали, что сальбутамол никогда не приведет к таким максимальным сердечным и гипокалиемическим эффектам, как фенотерол, вне зависимости от величины ингалированной дозы [7]. Клиническая значимость данного исследования заключается в том, что фенотерол при повторных ингаляциях (что часто бывает в случае тяжелого приступа астмы) приведет к большим внелегочным эффектам, нежели сальбутамол в эквивалентной массе тела/ингаляционной дозе. Максимальные внелегочные эффекты фенотерола и сальбутамола наблюдаются при 20—40 ингаляционных дозы 100 мкг, т.е. в суммарной дозе равной той, которую обычно применяет пациент в случае тяжелого обострения перед обращением за медицинской помощью [7,31]. Ингаляцию 20—40 доз препарата сложно назвать передозировкой, поскольку именно такая кратность применения рекомендуется Британским торакальным обществом и EPR2 в случае тяжелых угрожающих жизни обострений [2,8]. К уже сказанному стоит добавить, что формотерол, полный агонист  $\beta_2$ -рецепторов, обладающий высокой внутренней активностью, несмотря на высочайшую селективность, также находится “под подозрением” [3,5]. Рекомендации, предусматривающие возможность многократного повторного применения формотерола, вероятно, требуют убедительных доказательств безопасности.

Несмотря на то что  $\beta_2$ -агонисты могут существенно влиять на течение заболевания и показатели смертности, этот класс лекарственных средств по-прежнему остается “лучшим другом астматика”. Однако очевидно, что необходимо помнить о потенциальной способности ряда препаратов приводить к ухудшению контроля астмы при регулярном применении и угрожающим жизни состояниям при передозировке.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг; 1996.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97—4051. Bethesda, MD; 1997.
3.  $\beta_2$ -agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report.— London; 2000.
4. Barnes P.J. Effects of  $\beta_2$ -agonists and steroids on  $\beta_2$ -adrenoceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8: 210—215.
5. Beasley R., Pearce N., Crane J., Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2): 197—202.
6. Benson R.L., Perlman F. Clinical effects of epinephrine by inhalation. J. Allergy 1948; 19: 129—140.
7. Bremner P., Siebers R., Crane J. et al. Partial vs full  $\beta$ -receptor agonism. — A clinical study of inhaled albuterol and fenoterol. Chest 1996; 109: 957—963.

8. British Thoracic Society. Guidelines for the management of asthma in adults. *Br. Med. J.* 1990; 301: 797—800.
9. *Brittain R.T., Dean C.M., Jack D.* Sympathomimetic bronchodilating drugs. In: Widdicombe J., ed. *Respiratory pharmacology*. Oxford, N.Y.: Oxford Pergamon Press; 1991. 613—652.
10. *Burgess C.D., Windom H.H., Pearce N. et al.* Lack of evidence for  $\beta_2$  receptor selectivity: a study of metaproterenol, fenoterol, isoproterenol and epinephrine in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 444—446.
11. *Chapman K.R., Kesteen S., Szalai J.P.* Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994; 343: 1379—1382.
12. *O'Connor B.J., Aikman S.L., Barnes P.J.* Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled  $\beta$ -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204—1208.
13. *O'Donnell S.R.* An examination of some beta-adrenoceptor stimulants for selectivity using the isolated trachea and atria of the guinea-pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 19: 371—379.
14. *Drazen J.M., Israel E., Boushey H.A. et al.* Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 841—847.
15. *McFadden E.R. Jr.* Perspectives in  $\beta$ -agonist therapy: vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 641—651.
16. *Hahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al.* Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 388—392.
17. Inhaled  $\beta_2$ -adrenergic agonists in asthma. Position statement from the American Academy of Allergy and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 1234—1237.
18. *Jackson R.T., Beaglehole R., Rea H.H., Sutherland D.C.* Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br. Med. J.* 1982; 285: 771—774.
19. *Kerrebijn K.F., van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J.* Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and  $\beta$ -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 653—659.
20. *Kraan J., Koeter G.H., vd Mark T.W. et al.* Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with anti-asthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *Ibid.* 1985; 76: 628—636.
21. *Lai C.K.W., Twentyman O.P., Holgate S.T.* The effect of an increase in inhaled allergen dose after rimiterol hydrobromide on the occurrence and magnitude of the late asthmatic response and the associated change in non-specific bronchial responsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 917—923.
22. *Maconochie J.G., Minton N.A., Chilton J.E., Keene O.N.* Does tachyphylaxis occur to the non-pulmonary effects of salmeterol? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37: 199—204.
23. *Malta E., Raper C.* Non-catechol phenylethanolamines: agonistic actions on beta-adrenoceptors in isolated tissues from the guinea-pig. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1974; 1: 259—268.
24. *Newnham D.M., Grove A., McDevitt D.G., Lipworth B.J.* Sub-sensitivity of bronchodilator and systemic  $\beta_2$ -adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995; 50: 497—504.
25. *Pearce N., Grainger J., Atkinson M. et al.* Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977—1981. *Ibid.* 1990; 45: 170—175.
26. *Raper C., Malta E.* Salbutamol: agonistic and antagonistic activity at  $\beta$ -adrenoceptor sites. *J. Pharm. Pharmacol.* 1973; 25: 661—663.
27. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled  $\beta$ -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391—1396.
28. *Sears M.R., Taylor D.R.* The  $\beta_2$ -agonist controversy: observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. *Drug Safety* 1994; 11: 259—283.
29. *Stolley P.D.* Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 105: 883—890.
30. *Taylor D.R., Town G.I., Herbison G.P. et al.* Asthma control during long term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998; 53: 744—752.
31. *Windom H.H., Burgess C.D., Crane J. et al.* The self-administration of inhaled  $\beta$ -agonist drugs during severe asthma. *N.Z. Med. J.* 1990; 103: 205—207.

Поступила 23.10.01

Уважаемые читатели!

Редакция журнала "Пульмонология" сообщает Вам об изменении адреса нашего сервера во всемирной электронной сети Интернет. Новый адрес сервера журнала <http://www.pulmonology.ru>. На страницах сервера представлены:

- Оглавления всех выпусков журнала начиная с 1991 года и резюме наиболее интересных статей;
- Полные электронные версии всех выпусков журнала начиная с 1999 года в формате PDF;
- Полные электронные версии сборников тезисов 6-го и 7-го Национальных конгрессов по болезням органов дыхания;
- Приложение к журналу "Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система)".

Вы можете также воспользоваться поисковой системой и получить самую свежую информацию в области диагностики и лечения заболеваний органов дыхания.

[www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru)