

- нуклеотидов и АТФазу актомиозина: Автореф. дис. ... канд мед. наук.— Томск, 1985.
9. Хавинсон В.Х., Кожемякин А.Л. Релаксирующее действие олигопептидов, выделенных из слизистой трахеи и легочной паренхимы на гладкую мускулатуру изолированной трахеи крыс // Бюл. exper. биол.— 1992.— № 5.— С.483—486.
 10. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц.— Киев: Наукова думка, 1988.
 11. Barnes P.J. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.457—462.
 12. Fernandes L.B., Paterson J.M., Goldie R.G. Co-axial bioassay of a smooth muscle relaxing factor released from guinea-pig tracheal epithelium // Br.J.Pharmacol.— 1989.— Vol.96.— P.117—124.
 13. Gao J., Vanhoutt P.M. Respiratory epithelium modulators the responses of canine bronchi to cooling // J. Appl.Physiol.— 1993.— Vol.74, № 5.— P.2421—2425.
 14. Katzuki S., Murad F. Regulation of cyclic aMP and cyclic GMP levels and contractility in bovine tracheal // Mol. Pharmacol.— 1977.— Vol.13.— P.330—341.
 15. Lum H., Asrar B.M. Regulation of vascular endothelial buffer function // Am. J. Physiol.— 1994.— Vol.276, № 3.— P.L223—L241.
 16. Panitch H.B., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Epithelial modulation of preterm airway smooth muscle contraction // J. Appl. Physiol.— 1993. Vol.74, № 3.— P.1437—1443.
 17. Polson J.B., Krzanowski J.J., Szentivanyi A. Inhibition of a high affinity cyclic AMP phosphodiesterase and relaxation of canine tracheal smooth muscle // Biochem.Pharmacol.— 1982.— Vol.31, № 21.— P.3403—3406.
 18. Rasmussen H., Takuwa Y., Park S. PK C in the regulation of smooth muscle contraction // FASEB J.— 1987.— Vol.1—3.— P.177—185.
 19. Xie Z., Hakoda H., Ito I. Airway epithelial cells regulate membrane potential, neurotransmission and muscle tone of dog airway smooth muscle // J.Physiol.— 1992.— Vol.449.— P.619—639.

Поступила 23.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248—085.234

*А.С.Соколов, С.Я.Скачилова, Е.В.Бабарсков, В.А.Кеменова, В.М.Павлов,
В.С.Ермаков*

ПОДХОДЫ К СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РОССИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

APPROACHES TO THE CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY OF THE BRONCHIAL ASTHMA IN RUSSIA

A.S.Sokolov, S.Ya.Skachilova, E.V.Babarskov, V.A.Kemenova, V.M.Pavlov, V.S.Ermakov

Summary

The article presents the data about the place and the role of a new antiasthmatic drug generation produced in Russia for the bronchial asthma pharmacotherapy. Technological and pharmacological features of the drugs as well as their principle and therapy efficiency are described. This data given grounds a possibility of a reliable controlling the bronchial asthma with Russian medicines.

Резюме

В статье приводятся данные о месте и роли новой генерации отечественных провастматических средств в современной фармакотерапии бронхиальной астмы. Описываются технологические и фармакологические особенности лекарственных форм, принцип действия и их клиническая эффективность. Приведенные сведения дают основания говорить о возможности надежного контроля за течением бронхиальной астмы с помощью отечественных лекарственных препаратов.

Представление о том, что в основе бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление дыхательных путей, является краеугольным камнем ее современной фармакотерапии [1]. Такой подход в значительной мере позволил оптимизировать лечение больных, достаточно четко определить круг лекарственных средств и основные тенденции развития фарминдустрии в этой области. В настоящее время на различных этапах болезни клиницисты используют в основном комбинации препаратов нескольких фармакологических групп.

Приоритет сохраняется за глюкокортикостероидами, "мембраностабилизаторами", бета-2-агонистами адренергических рецепторов, метилксантинами, блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов.

До начала 90-х годов в нашей стране производство современных лекарственных форм (основными достоинствами которых являются высокая специфическая активность, безопасность, удобства в использовании, экологичность) этой важнейшей группы препаратов практически отсутствовало, и страна систематически

закупает их за рубежом. Однако потребность здравоохранения при этом удовлетворяется всего лишь на 25—30%.

В соответствии с планами Постановления СМ СССР № 236 от 18.02.1988 г. "О мерах по увеличению производства лекарственных препаратов", Межведомственной комплексной программы "Создать и освоить производство новых противоастматических препаратов" и программы Государственного комитета по науке и технике 0.43.01 — "Изыскать новые эффективные лекарственные средства, разработать технологию и освоить промышленное производство новых препаратов и их лекарственных форм", для решения этих проблем создан и успешно работает большой творческий коллектив ученых, включающий химиков, фармакологов, фармацевтов и клиницистов под руководством академика РАМН А.Г.Чучалина.

В результате был создан целый ряд препаратов, охватывающий основной спектр противоастматической терапии. Группа глюкокортикостероидов представлена бенакортон — ингаляционным препаратом на основе будесонида. На основе сальбутамола и его производных созданы препараты группы бета-2-агонистов адренергических рецепторов — савентол, сальбен, сальтос. Теопэк и неотеопэк представляют лекарственные препараты метилксантинов пролонгированного действия. Эти препараты прошли широкие доклинические и клинические испытания, одобрены Фармакологическим комитетом и получили разрешение на использование в широкой медицинской практике для лечения бронхообструктивных заболеваний легких на территории России.

По основным характеристикам отечественные лекарственные формы не уступают лучшим зарубежным препаратам этих фармакологических групп.

Так, мультицентровые испытания, проведенные в ведущих пульмонологических клиниках Москвы, показали, что бенакортон (регистрационное удостоверение № 95/212/5) по своей клинической эффективности не уступает пульмикорту (фирма "Астра", Швеция) и ингакору (фирма "Берингер Ингельхайм", Австрия). Достоинствами этого препарата являются: современная лекарственная форма — сухой порошок для ингаляций, заключенный в оригинальный ингалятор-циклохалер, исключающий использование фреонов, оригинальный носитель активной субстанции, не содержащий сахара и обладающий противогрибковой активностью. Эти свойства значительно уменьшают риск возникновения побочных реакций и осложнений при длительном применении, что очень важно при терапии бронхиальной астмы [8].

Одной из важнейших проблем современной медицины является введение лекарственных препаратов в организм в заданных количествах и с регулируемой скоростью. Особенно остро эта проблема стоит при лечении и профилактике целого ряда хронических заболеваний, в частности бронхиальной астмы. Эти системы позволяют сочетать все основные функции, необходимые для контролируемого высвобождения лекарственного препарата. Основными параметрами

таких лекарственных форм являются безопасность применения, простота изготовления, возможность широкого сочетания вспомогательных и активно действующих компонентов для обеспечения заданной скорости высвобождения количества лекарственного препарата, увеличивающего продолжительность действия.

Механизм выделения лекарственного препарата из таких лекарственных форм заключается в следующем: ядро лекарственной формы, в состав которого входит осмотически активный компонент, покрыто оболочкой, проницаемой для воды и непроницаемой для лекарственного вещества. При помещении лекарственной формы в среду действия вода диффундирует внутрь оболочки, материал ядра растворяется и через отверстие в мембране выходит наружу. Скорость выделения лекарственного препарата можно задавать в широких пределах: от нг/час до мг/час. Это может быть осуществлено как изменением водопроницаемости пленочного покрытия, так и технологическими приемами при получении ядра лекарственной формы.

Коллективными усилиями задача по созданию отечественной лекарственной формы с контролируемой скоростью высвобождения активного компонента решена в виде таблеток сальтоса. Препарат зарегистрирован и разрешен для медицинского применения и промышленного выпуска. Регистрационный номер 94/294/9.

Таблетка сальтоса содержит 6 мг гемисукцината сальбутамола и работает по осмотическому принципу. Лекарственная форма представляет собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие. Высвобождение лекарственного вещества осуществляется следующим образом: вода проникает внутрь лекарственной формы через полупроницаемую мембрану со скоростью, зависящей от особенностей структуры мембраны, и растворяет содержимое ядра. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выбрасывается наружу. Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему выбрасываемого через отверстие раствора. Скорость высвобождения лекарственного препарата поддерживается на заданном уровне практически до момента полного расходования осмотически активного агента.

Высвобождение сальбутамола гемисукцината происходит с переменной скоростью. При этом наблюдается два импульса: первый на 1—3-м часе (высвобождается 2 мг), второй на 8—10-м часе (высвобождается 2 мг). Между этими импульсами скорость высвобождения поддерживается на постоянном уровне (высвобождается 2 мг). Такой профиль высвобождения предназначен для того, чтобы быстро достичь терапевтического уровня лекарственного препарата в плазме крови, поддерживать его на достаточном уровне в течение 8 часов и затем увеличить содержание сальбутамола гемисукцината в плазме с целью предупреждения ночных и утренних приступов астмы. Достоинством данной лекарственной формы является то, что скорость высвобождения сальбутамола гемисукцината не зависит от pH желудочно-кишечного тракта. При

использовании лекарственной формы практически отсутствует период индукции, то есть сальбутамол гемисукцинат начинает высвобождаться сразу, как только лекарственная форма попадает в желудок.

Все представленные характеристики подтверждены большим объемом доклинических и клинических испытаний, проведенных в ведущих пульмонологических центрах РФ [5—7, 9].

Первый отечественный препарат теофиллина пролонгированного действия — теопэк — представляет собой оригинальную композицию теофиллина и нового композиционного полимерного носителя КПП-1. Регистрационный номер 88/677/5.

Многочисленные исследования действия теофиллина позволили определить эффективный интервал его концентраций в сыворотке крови. Он составляет 10—20 мг/л. Ниже 10 мг/л препарат, как правило, мало эффективен, выше 20 мг/л — наблюдается ярко выраженное побочное действие.

Узкий терапевтический интервал концентраций теофиллина определил необходимость создания специальных лекарственных форм, поддерживающих эффективную концентрацию в крови длительное время и устраняющих, что также важно, колебания концентрации теофиллина в крови, приводящие к нежелательным побочным эффектам.

Пролонгированные формы, обеспечивающие длительность действия теофиллина в организме, появились на мировом рынке в середине 80-х годов. Число таких систем лавинообразно растет и к настоящему времени составляет десятки препаратов, производящихся фирмами разных стран. Стремительный рост числа препаратов обусловлен положением, занимаемым пролонгированными препаратами теофиллина в терапии бронхиальной астмы.

Теопэк — оригинальная полимерная композиция, позволяющая в течение длительного времени поддерживать терапевтическую концентрацию теофиллина в крови, что делает этот препарат весьма эффективным средством лечения больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Теопэк представляет собой смесь запрессованных в таблетки чистых кристаллов теофиллина и кристаллов теофиллина, покрытых тонким слоем мелкодисперсного порошка КПП-1. При попадании в желудок КПП-1 образует на поверхности кристалла полупроницаемую пленку, затрудняющую диффузию теофиллина. Скорость высвобождения теофиллина из лекарственной формы можно варьировать соотношением числа свободных и покрытых кристаллов, а также толщиной пленки.

Неотеопэк характеризуется по сравнению с теопэком более длительным временем высвобождения и близок по этому параметру к препарату теодур. Очевидны преимущества неотеопэка по сравнению с отечественным и зарубежным аналогами, проявляющиеся в зависимости скорости высвобождения теофиллина от времени. Как теопэку, так и теодуру свойственна нестабильность скорости высвобождения, особенно сильно проявляющаяся на начальном участке кинети-

ческой кривой. В отличие от препаратов-аналогов неотеопэк имеет кривую высвобождения теофиллина, близкую к линейной, и характеризуется практически постоянной скоростью высвобождения в достаточно широком интервале времени. Клинические испытания препарата неотеопэк, проведенные в ведущих московских клиниках, полностью подтвердили теоретические предпосылки разработки нового поколения теофиллина пролонгированного действия. Анализ фармакокинетических характеристик неотеопэка и теопэка показывает, что первый обладает большей длительностью действия (T_{max} 9,6 ч, $T_{1/2}$ 20,9 ч) и меньшей вариабельностью концентраций, что в свою очередь отражается на качестве лечения больных в клиниках. Особенно ярко это проявляется при сравнительном анализе побочных эффектов неотеопэка и теопэка [2,3,4].

Согласно Глобальной стратегии по бронхиальной астме медикаментозное лечение должно строиться с учетом ступенчатого подхода. На первой ступени (интермиттирующее течение бронхиальной астмы) рекомендуются препараты, купирующие приступ. Из них наиболее предпочтительными являются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия. Из отечественных препаратов к ним относится сальбен — основание сальбутамола с бензоатом натрия в соотношении 1:49 в виде сухого порошка, ингалируемого через циклохалер. Длительность действия препарата 4—6 часов.

На второй ступени (легкое персистирующее течение бронхиальной астмы) рекомендуются или ингаляционные кортикостероиды — отечественный препарат бенакорт, кромогликат, недокромил натрия, или пролонгированные ксантины — отечественные препараты теопэк, неотеопэк, а также ингаляционный бета-2-агонист — сальбен. Для контроля ночных симптомов можно использовать пероральные пролонгированные бета-2-агонисты — сальтос.

На третьей ступени (течение средней тяжести) рекомендуется увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с ингаляционными или пероральными бета-2-агонистами пролонгированного действия или пролонгированными ксантинами. Для контроля дневных симптомов используются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия не чаще 3—4 раз в сутки.

На четвертой ступени (тяжелое течение бронхиальной астмы) рекомендуется ежедневный прием ингаляционных кортикостероидов в высоких дозах и пролонгированные бронходилататоры — ингаляционные пролонгированные бета-2-агонисты, пролонгированные ксантины или пролонгированные пероральные бета-2-агонисты. Для контроля дневных симптомов используются ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия.

Таким образом, отечественные противоастматические препараты можно использовать для контроля над астмой на всех ее ступенях течения. Первая ступень — сальбен, вторая и выше — бенакорт, сальтос, теопэк или неотеопэк, сальбен. Замена импортных

противоастматических препаратов на отечественные не только не снижает качества лечения бронхиальной астмы, но в силу противогрибковой активности ингаляционного носителя уменьшает риск возникновения грибковых поражений слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Дальнейшие исследования в области фармакотерапии бронхиальной астмы открывают перспективы для создания новых и/или комбинированных препаратов, сочетающих достоинства и минимизирующих побочные действия. Отечественные разработки в этом направлении нацелены на создание пролонгированного ингаляционного бета-2-агониста, комбинации кортикостероида с бета-2-агонистом, комбинированного препарата, состоящего из холинолитика и бета-2-агониста, а также некоторых других противоастматических средств. Внедрение отечественных противоастматических препаратов в широкую медицинскую практику значительно расширит арсенал клиницистов и будет иметь важное экономическое и социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология.— 1996.— Приложение.
2. Кеменова В.А., Чепурная А.П., Харенко А.В., Алексеев К.В., Чучалин А.Г. Новые лекарственные формы теофиллина //

- Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы.— Челябинск, 1991.— № 957.
3. Кеменова В.А., Чучалин А.Г., Кабанов В.А. Новые формы лекарственных препаратов на основе интерполимерных комплексов // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й: Тезисы.— М., 1992.— № 224.
 4. Курапов А.П., Спесивцев В., Цой А.Н., Кеменова В.А. Исследования фармакокинетики теопэка и неотеопэка // Там же.— № 460.
 5. Петругова Н.П., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Лекарственные формы сальбутамола // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М.: Фарммединфо, 1992.— С.98—117.
 6. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Петругова Н.П. и др. Создание лекарственных форм на основе сальбутамола // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы.— Челябинск, 1991.— С.256.
 7. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Гирева Н.Н., Смирнов Л.Д., Буров Ю.В., Чучалин А.Г. Новые экологически безопасные лекарственные формы антиастматических средств для ингаляций // Международная науч. конф. "Актуальные проблемы экологической хронобиологии и хрономедицины": Тезисы докладов.— Екатеринбург, 1994, С.172—173.
 8. Суточникова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В., Черняев А.Л., Соколов А.С. Эффективность длительного лечения больных бронхиальной астмой отечественным будесонидом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме.— Новосибирск, 1996.— № 189.
 9. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Павлов В.М., Дюкарева Л.В. Новый пролонгированный бета-2-агонист в лечении бронхиальной астмы // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М.: Фарммединфо, 1992.— С.471.

Поступила 26.12.96.

От редакции

Редколлегия и редакция журнала "Пульмонология" постоянно стремятся улучшить качество публикаций и полиграфическое исполнение нашего издания, а также обеспечивать широкую доступность его всем пульмонологам во всех регионах России.

Как и в предшествующие годы, в 1997 году подписка на журнал "Пульмонология" будет проводиться всеми отделениями связи во всех городах России. Напоминаем вам, что номер нашего издания в "Каталоге газет и журналов Роспечати" — 73322.
