

Ю.В. Просветов, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри фтизіатрії і пульмонології,
С.С. Барінов, асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології,
О.В. Яценко, канд. мед. наук,
С.С. Боєв, канд. мед. наук, доцент кафедри кардіології
 ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Бронхолітики короткої дії в терапії бронхообструктивних захворювань

Бронхообструктивні захворювання (БОЗ) — бронхіальна астма (БА) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — є одними з найпоширеніших захворювань людини, на які страждають люди будь-якого віку. На БА страждають 339 млн чоловік у всьому світі. ХОЗЛ на сьогодні вважається четвертою причиною смерті в усьому світі і, за прогнозами, в 2030 р. стане третьою [1].

Незважаючи на доступні методи лікування, у багатьох пацієнтів хвороба погано контролюється, що супроводжується низькою якістю життя. Нарівні зі збільшенням захворюваності на БА і ХОЗЛ спостерігається тенденція до підвищення частоти важких форм цих захворювань, що потребують більших витрат на медичну допомогу і лікарське забезпечення. Йде постійний пошук і розробка ефективніших методів лікування, щоб знизити високий рівень смертності і страждання від БА і ХОЗЛ.

Різні інгаляційні пристрої з різними класами ліків є основою лікування БОЗ. Однак відсутність контролю захворювання у пацієнтів з БА і ХОЗЛ може бути зумовлена безліччю інших причин, таких як недотримання рекомендацій з боку постачальника медичних послуг і неправильна техніка інгаляції і/або недотримання пацієнтом запропонованого плану лікування. Тому ми у своїй роботі повинні керуватися доказовою медициною, яка становить важливу і невід’ємну частину системи медичних знань і гарантує високу якість лікувально-діагностичного процесу. Важко переоцінити її значення для лікаря-практика, оскільки клінічні алгоритми і протоколи сприяють оптимізації індивідуального лікування пацієнтів. Оцінка знання лікарями сучасних рекомендацій з лікування БА і ХОЗЛ, їх прихильність до диференційованого вибору препаратів є відправною точкою раціональної фармакотерапії, від якої залежать кінцеві результати лікування хворих.

БОЗ, зокрема БА і ХОЗЛ, характеризуються обмеженням повітряного потоку, що клінічно супроводжується задишкою. Задишка (диспное) — суб’єктивне відчуття дихального дискомфорту, яке може проявлятися якісно

різними відчуттями і варіювати за інтенсивністю. При спробі конкретизувати відчуття, які ховаються за задишкою, можна виділити три основні варіанти:

- підвищена робота дихання;
- нестача повітря;
- тяжкість (закладеність) у грудях.

Вважається, що в основі кожного з цих типів відчуття лежить свій патофізіологічний механізм. Відчуття задишки складається з двох взаємозалежних нейрофізіологічних механізмів: сенсорного компоненту, що ідентифікує аферентну респіраторну інформацію, і афективного компоненту, який дає змогу розцінювати цю інформацію як тривожну і неприємну. Сенсорна інформація надходить з відділів респіраторної, серцево-судинної системи, від хемо- і механорецепторів. Інформація обробляється в кортико-лімбічній системі поряд з інформацією про біль, голод, спрагу, тобто різні стимули, що загрожують гомеостазу організму [2]. Оскільки задишка є суб’єктивним відчуттям, можливі значущі розбіжності між вираженістю задишки і реальним порушенням функції дихальної системи.

У класичному розумінні БА супроводжується розвитком задишки на висоті нападу/загострення, задишка може спостерігатися в спокої, посилюватися під час навантаження. Після розрешення нападу/загострення вона зникає або її вираженість зменшується. У разі ХОЗЛ задишка спостерігається переважно під час фізичного навантаження; толерантність до фізичного навантаження знижується з прогресуванням захворювання; у термінальних стадіях ХОЗЛ або на висоті загострення задишка може проявлятися і в спокої [1]. З огляду на те, що оцінка контролю БА і класифікація ХОЗЛ багато в чому засновані на відчутті задишки, надзвичайно важливо розуміти механізми купірування бронхообструкції при цих захворюваннях.

Бронхолітики короткої дії призначають для лікування загострень і/або підтримувальної терапії БОЗ різної тяжкості в режимі на вимогу, для зменшення вираженості задишки або підвищення толерантності до фізичного

навантаження. Терапія бронходилататорами часто може полегшувати симптоми обструкції дихальних шляхів за рахунок розслаблення гладеньких м'язів дихальних шляхів (бронходилатація).

Гладенька мускулатура бронхів безпосередньо іннервується парасимпатичною нервовою системою, в якій холінергічні рецептори контролюють бронхомоторний тонус. Прямі симпатична іннервація дихальних шляхів відсутня, хоча вони містять велику кількість β_2 -адренорецепторів. Холінергічні і адренергічні рецептори є основними мішенями для терапії бронходилататорами. Бронходилатації можна досягти за допомогою двох механізмів (основного і додаткового). Активація β_2 -рецепторів безпосередньо призводить до розслаблення гладеньких м'язів. Антагоністи мускаринових рецепторів, або антихолінергічні препарати, є конкурентними антагоністами ацетилхоліну постгангліонарних нервових рецепторів, їхня дія призводить до розслаблення гладеньких м'язів і бронходилатації.

Зареєстровані на сьогодні інгаляційні бронхолітики відносять до двох основних класів: β_2 -агоністи і М-холіноблокатори. Препарати кожної з груп можуть мати коротку чи тривалу дію.

Холінолітики блокують різні типи мускаринових (М) холіорецепторів, інгібують холінергічну рефлекторну бронхоконстрикцію і зменшують тонус блукаючого нерва. Відомо, що в дихальних шляхах є 3 види М-холіорецепторів. М1-рецептори містяться в парасимпатичних гангліях. За рахунок їх стимуляції здійснюється проведення нервового імпульсу. М2-рецептори знаходяться на пресинаптичній мембрані, їх активація гальмує виділення ацетилхоліну — основного медіатора парасимпатичної нервової системи. М3-рецептори локалізуються на постсинаптичних закінченнях. Їх стимуляція спричинює скорочення гладеньких м'язів бронхів, секрецію трахеобронхіальних залоз і вазодилатацію [3].

Відмінності в тривалості дії холінолітиків обумовлені їх здатністю блокувати різні М-холіорецептори. Іпратропію бромід (ІБ) має переважно бронхолітичну дію і застосовується у вигляді аерозолу і розчину для інгаляцій при бронхоспазмах [4]. ІБ — напівсинтетичний аналог атропіну, відрізняється від нього наявністю ізопропільного радикалу в атомі азоту і є сіллю четвертинного амонію.

ІБ є антагоністом всіх 3 типів холіорецепторів. Тривалість його дії становить 6–8 год. На відміну від нього, тіатропію бромід (ТБ) блокує переважно М3- і М1-рецептори. Час його зв'язування з М2-рецепторами ($t_{1/2} = 3,6$ год) істотно менший, ніж з М3 ($t_{1/2} = 34,7$ год) і М1 ($t_{1/2} = 14,6$ год). За рахунок цього препарат забезпечує тривалу (24 год) бронходилатацію і може використовуватися 1 раз на добу [5]. ІБ розширює переважно великі і середні бронхи, знижує секрецію бронхіального слизу. Бронходилатаційний ефект розвивається через 10–30 хв після інгаляції, максимальний ефект досягається через 90 хв.

Антихолінергічні засоби можуть виявитись ефективнішими у літніх людей, особливо в разі супутньої серцево-судинної патології.

β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол і фенотерол) вибірково стимулюють β_2 -адренорецептори. Вони розслабляють гладеньку мускулатуру бронхів і судин і протидіють розвитку бронхоспастичних реакцій [6], обумовлених впливом гістаміну, метахоліну, холодного

повітря і алергенів (реакції гіперчутливості негайного типу), підсилюють мукоциліарний кліренс [7].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), сальбутамол належить до найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів, необхідних для систем охорони здоров'я [8]. Рацемічний сальбутамол є сумішшю ізомерів (1:1) R-сальбутамолу (левальбутеролу) і S-сальбутамолу. R-ізомер сальбутамолу — це фармакологічно активна сполука, яка проявляє безліч клінічних ефектів, у тому числі сильну бронходилатацію [6].

Усунення бронхоспазму і бронходилатація відбуваються через 5 хв після прийому інгаляційного сальбутамолу, але тривалість його дії не перевищує 4–6 год. Препарати цієї групи забезпечують ефективний захист від звуження бронхів, спричиненого фізичним навантаженням, протягом 0,5–2,0 год, а також від звуження бронхів, спричиненого впливом сенсibilізувального алергену [9, 10]. Клінічні дослідження показують більш сильне розширення бронхів і менші побічні ефекти R-сальбутамолу в порівнянні з S-сальбутамолом [11, 12]. Однак висока вартість левальбутеролу виправдовує його застосування лише в окремих клінічних умовах [12].

Сальбутамол починає діяти через 5 хв після інгаляції, максимум дії досягається через 30–90 хв, тривалість дії — 3–6 год. Індекс стимуляції β_2/β_1 (індекс селективності) сальбутамолу в 10 разів більший, ніж фенотеролу. Маючи на увазі аналогічну стимуляцію β_2 -рецепторів обома препаратами (0,55 сальбутамолу проти 0,60 фенотеролу), це означає, що сальбутамол забезпечує більш селективну стимуляцію β_2 -адренорецепторів у порівнянні з фенотеролом, і обидва зумовлюють аналогічне розширення бронхів. Вища безпека також є результатом того факту, що сальбутамол виявляє більше властивостей часткового агоніста β_2 -адренорецепторів, ніж фенотерол. Він визначає, що пацієнти з БА, які приймають сальбутамол, мають нижчий ризик смерті в порівнянні з пацієнтами, які приймають фенотерол [13, 14]. Слід підкреслити, що побічні ефекти фенотеролу посилюються в разі гіпоксемії, яка виникає під час важкого і тривалого епізоду бронхоспазму [13].

β_2 -агоністи короткої дії (БАКД) є одними з найширше використовуваних засобів для лікування БА у всьому світі. Коли стан погіршується, більшість людей, які страждають на БА, надмірно покладаються на БАКД для полегшення симптомів, часто без підтримувальної терапії інгаляційними кортикостероїдами (ІКС). Оскільки БАКД не мають протизапальної дії [15, 16], вони не захищають від загострень. Постійна залежність від БАКД наражає людей з будь-яким ступенем тяжкості БА на ризик виникнення нападів, яким можна запобігти незалежно від того, отримують вони базисну (контрольовану) терапію чи ні [17, 18].

У клінічних рекомендаціях з лікування і ведення БА рекомендується поетапна фармакологічна терапія в залежності від тяжкості захворювання [1]. Відповідно до цих рекомендацій, БАКД слід використовувати виключно як засіб екстреної допомоги в разі збереження симптомів. Повторне використання БАКД (більше 2 разів на тиждень) є показником поганого контролю захворювання [1].

Тонус дихальних шляхів регулюється як симпатичною, так і парасимпатичною нервовою системою.

Переваги застосування комбінованого препарату обґрунтовані з точки зору фармакодинаміки і фармакокінетики. β_2 -агоністи можуть модифікувати холінергічну нейротрансмісію як у бік зменшення, так і в бік збільшення секреції ацетилхоліну. У першому випадку посилюється міорелаксація, що спричинюється М-холіноблокаторами, у другому — М-холіноблокатори зменшують бронхоконстрикторну дію ацетилхоліну, підсилюючи ефект β_2 -агоністів.

β_2 -агоністи мають швидший початок дії, а ІБ — більш пізній початок, але при цьому більшу тривалість дії. У комбінації ці препарати забезпечують швидкий і відносно тривалий (до 6 год) ефект. ІБ знижує продукцію мокротиння, β_2 -агоністи стимулюють мукоциліарний кліренс, що сприяє поліпшенню трахеобронхіального дренажу. Комбіновані препарати, що містять ІБ і фенотерол або салбутамол, мають більш виражену бронхолітичну активність, ніж кожен з компонентів окремо. При одночасному застосуванні антихолінергічні засоби потенціюють бронхолітичний ефект β_2 -агоністів [19, 20]. β_2 -агоністи починають діяти швидше, ніж ІБ [21]. Комбінація двох активних речовин дає змогу використовувати менші дози препаратів, мінімізуючи ризик небажаних явищ, перш за все з боку серцево-судинної системи [22].

Доведено, що β_2 -агоністи і М-холіноблокатори зменшують суб'єктивне відчуття задишки при ХОЗЛ, сприяючи зменшенню статичної та динамічної гіперінфляції, покращують переносимість фізичних навантажень. Комбіновані препарати виявляють більший ефект на бронхообструкцію і вираженість диспное [23]. Відчуття стискання в грудях у спокої при БА швидко купірується застосуванням β_2 -агоністів, але для купірування задишки, що виникає під час навантаження, потрібно до 30 хв. Мабуть, це відображає час, необхідний для зменшення гіперінфляції після поліпшення прохідності дихальних шляхів [24].

Таким чином, додаткові переваги терапії салбутамол/ІБ:

- вплив препаратів на різні відділи бронхів (антихолінергічні препарати — переважно на проксимальні, β_2 -агоністи — на дистальні);
- різний часовий профіль дії препаратів (швидший початок дії β_2 -агоністів, більш тривала дія антихолінергічних препаратів);
- менше число побічних ефектів (менша доза кожного препарату в порівнянні з дозами препарату у вигляді монотерапії для досягнення аналогічного ефекту).

Ефективність комбінованого лікування доведена в багатьох клінічних дослідженнях. У метааналізі, проведеному на підставі 10 рандомізованих контрольованих досліджень, показано, що комбінована терапія при БА в порівнянні з монотерапією симпатоміметиками призвела до більшого приросту об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ_1) і пікової швидкості видиху (ПШВ), а також до зниження ризику госпіталізації на 27% [25]. Найбільший ефект комбінована терапія може мати у хворих з вираженою обструкцією ($\text{ОФВ}_1 < 1,0$ л, ПШВ < 140 л/хв). Дослідження показало, що в дітей, які отримували ІБ разом із салбутамолом, спостерігали помітне поліпшення при важкій БА, у зрівнянні з монотерапією салбутамолом [26]. Аналогічні результати були отримані і в дослідженні С.Н. Raju і М. Ravindranath [27].

Hongzhen Xu у своєму аналітичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень за участю дітей і підлітків (≤ 18 років) з БА показав, що застосування ІБ із салбутамолом значно знижує ризик госпіталізації в порівнянні з прийомом лише салбутамолу (відношення ризиків [ВР] 0,79; 95% ДІ 0,66–0,95; $p = 0,01$; $I^2 = 40\%$). Було відзначено відсутність значних відмінностей у ризику небажаних явищ між групою ІБ/салбутамол і групою, що приймала тільки салбутамол (ВР 1,77; 95% ДІ 0,63–4,98). Автори дійшли висновку: ІБ/салбутамол може бути ефективнішим, ніж салбутамол у вигляді монотерапії, для лікування БА в дітей і підлітків, особливо в дітей з важким загостренням БА [28].

Результати недавнього клінічного дослідження показали, що інгаляція салбутамолу в поєднанні з ІБ є ефективнішою для лікування дітей із загостренням БА. Воно є безпечним, ефективним і надійним, оскільки ніяких побічних ефектів не відзначали [29]. А в астматиків, що палять, більш корисною виявилася комбінована терапія салбутамолом і ІБ. Причому сам по собі ІБ не є ефективним бронходилататором у цій категорії пацієнтів, і для отримання бажаного ефекту як другий препарат був потрібний салбутамол. Коли салбутамол використовують як перший лікарський засіб, ІБ спричинює подальше розширення бронхів [7].

В інших дослідженнях повідомляється, що пацієнти з тяжкою БА, мабуть, краще реагують на додавання ІБ до салбутамолу [30–32]. Доведено ефективність комбінації препаратів і при БА в поєднанні з ХОЗЛ [33, 34].

Слід підкреслити, що з урахуванням кардинальних змін, що відбулися в 2019 р. у стратегії лікування пацієнтів з БОЗ, перш за все БА, бронхолітики короткої дії не належать до базисних препаратів і не повинні (за винятком пацієнтів з ХОЗЛ групи А — з рідкісними загостреннями і легкими симптомами) призначатися у вигляді монотерапії. Призначення бронхолітиків короткої дії для негайного усунення симптомів можливе у хворих на БА, що одержують базисну терапію.

Для лікування пацієнтів з ХОЗЛ бронхолітики короткої дії можуть використовуватись як основні препарати для лікування пацієнтів групи А, а також для купірування симптомів, що виникають на тлі застосування бронхолітика тривалої дії (як з ІКС, так і без нього). Комбіновані бронхолітики короткої дії рекомендуються для пацієнтів з ХОЗЛ, у разі коморбідності БА і ХОЗЛ і не протипоказані при БА. Бронхолітики короткої дії в поєднанні з системними КС відносять до основних препаратів для купірування загострення БА і ХОЗЛ. Істотну роль у лікуванні загострень ХОЗЛ і важких загострень БА відіграють комбіновані бронхолітики короткої дії.

В Україні зареєстровано ІПРІКСОН НЕБ — єдиний комбінований бронхолітик в небулах, готовий до лікування бронхоспазму [35]. 1 ампула 2,5 мл — одноразова доза без консервантів, містить 0,5 мг ІБ (у вигляді іпратропія броміду моногідрату) і 2,5 мг салбутамолу (що еквівалентно салбутамолу сульфату), який призначають для інгаляцій пацієнтам старше 12 років у вигляді інгаляцій по 1 ампулі 3–4 рази на добу за допомогою небулайзера.

Як відомо, розпилення — це перша інгаляційна форма для доставки активних ліків у легені у вигляді аерозолів [36]. На сьогодні це одна з широко використовуваних форм інгаляцій [37]. Вона може застосовуватися в дітей,

літніх людей, людей із захворюваннями, що супроводжуються слабкістю, і пацієнтів з поганою координацією; вона проста у використанні і добре застосовується пацієнтом [38, 39]. Системи доставки ліків на основі інгаляції використовують протягом десятиліть, здебільшого для лікування респіраторних захворювань, таких як БА, ХОЗЛ і фіброз легень [40, 41].

Найпоширенішими пристроями, використовуваними для респіраторної доставки ліків, є дозовані інгалятори під тиском (рMDI), сухопорошкові інгалятори (DPI) і небулайзери. Загалом рMDI зручні через їх портативність, простоту обслуговування, багаторазовість дозування і характеристики, що не залежать від зусиль.

Застосування рMDI може супроводжуватись проблемами, пов'язаними з етапами введення, що виконуються пацієнтом, які потребують координації і затримки дихання. Ці проблеми можуть призвести до введення неефективних доз. З іншого боку, DPI менше залежать від координації і затримки дихання. Доставка дози залежить від інспіраторного потоку пацієнта. Ось чому DPI не підходять для пацієнтів, які не можуть генерувати достатній повітряний потік, таких як діти, люди похилого віку або пацієнти з тяжкою БА або ХОЗЛ. Небулайзери здатні доставляти ефективні дози незалежно від потоку або характеру дихання, що є перевагою для пацієнтів, які не можуть використовувати рMDI або DPI [42, 43].

Небулайзерна терапія – метод інгаляційної терапії, заснований на ефекті перетворення рідких форм лікарських засобів на дрібнодисперсні аерозолі під впливом стиснутого повітря або ультразвукових коливань і створення хмари лікарського засобу. Лікарські засоби для небулайзерної терапії випускають у спеціальних контейнерах (небулах), а також у розчинах у скляних флаконах. Листок-вкладиш повинен допускати або рекомендувати інгаляційний шлях введення.

Показання для проведення небулайзерної терапії:

- недостатня ефективність базисної терапії і необхідність введення більших доз бронходилататорів;
- планова терапія персистуючої БА середньотяжкого і тяжкого перебігу, коли контролю захворювання за допомогою базисної терапії в стандартних дозах важко досягти;
- як перший вибір при лікуванні середньотяжкого і тяжкого загострення БА, затяжного нападу, астматичного статусу;
- як перший вибір у складі комплексної терапії загострення ХОЗЛ (середньотяжкого і тяжкого перебігу).

Особливості використання:

- можуть застосовуватися в будь-якому віці;
- не потрібна координація дій пацієнта;
- функціональні характеристики (емітована доза і розміри частинок) можуть істотно відрізнятися в різних приладах;
- при недостатньо ретельній обробці небулайзера існує ризик бактеріального забруднення;
- у пневматичних компресорних небулайзерах частина лікарського засобу знищується, диспергуючись у навколишнє середовище під час видиху, при цьому особи, що знаходяться навколо, зазнають впливу засобу;
- через втрати лікарського засобу в багатьох пневматичних компресорних інгаляторах деякий об'єм розчину не диспергується (так званий мертвий обсяг).

Інгаляційна терапія за допомогою небулайзера широко застосовується при хронічних респіраторних захворюваннях. Змішування інгаляційних розчинів/суспензій для одночасної інгаляції є зручнішим і може спростити процедуру введення. Інгаляційну небулайзерну терапію вирізняють простота, доступність, необхідність і можливість проведення як у домашніх умовах, так і в умовах стаціонару. Небулайзери забезпечують доставку в дихальні шляхи хворого різноманітних препаратів, за необхідності – у високих дозах [44]. У низці випадків використання небулайзерів – єдиний спосіб доставки препарату в патологічне вогнище [45].

Деякими недоліками небулайзерів є необхідність частого очищення, більш тривалий час обробки, марна втрата ліків і великий розмір [46, 47].

Таким чином, на основі літературних даних і власного досвіду застосування ІПРІКСОН НЕБ можна зробити наступні висновки:

1. Комбінація бронхолітиків короткої дії (ІБ і сальбутамолу) посідає належне місце в терапії БОЗ. На сьогодні для купірування гострої бронхіальної обструкції практично будь-якого генезу препаратом вибору є ІПРІКСОН НЕБ, який має високу ефективність, безпечність, комплаєнтність. Показання для його призначення не змінюються навіть на тлі принципової зміни стратегій лікування БОЗ.

2. Він корисний людям похилого віку і іншим дорослим пацієнтам з БОЗ, яким для оптимальної доставки ліків потрібен низький потік вдиху.

3. Застосування комбінації бронхолітиків короткої дії (ІБ і сальбутамолу) за допомогою небулайзерів істотно розширює можливості лікування БОЗ у домашніх умовах, зменшує потребу в госпіталізації, дає змогу запобігти розвитку важких загострень, що робить їх незамінними при терапії БА і ХОЗЛ.

Список літератури

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), Update 2019. Dostępne na stronie: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
2. Perception of dyspnea in children with asthma / K. Dourous, B. Boutopoulou, M. Papadopoulos [et al.] *Frontiers in Bioscience*. 2015. № 7. P. 469–477.
3. Barnes P. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease* / Gross N., ed. London: Franklin Scientific Publications. 1993. P. 88–104.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2017. 1216 с.
5. Gross N.J. Tiotropium bromide. *Chest*. 2004. Vol. 126 (6). P. 1946–1953.
6. Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers / B.J. Lipworth, D.J. Clark, P. Koch [et al.] *Thorax*. 1997. Vol. 52(10). P. 849–852. doi: 10.1136/thx.52.10.849.
7. Reddy C.R., Reddy C.M. Efficacy of relative bronchodilatation of salbutamol and ipratropium in smokers and non-smokers with asthma. *IP Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 5. Iss. 4. P. 244–249. <https://doi.org/10.18231/ijirm.2020.066>
8. World Health Organization. April 2015. <https://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-8-april-2015>.
9. Inman M.D., O'Byrne P.M. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996. Vol. 153(1). P. 65–69. doi: 10.1164/ajrcm.153.1.8542164, indexed in Pubmed: 8542164.
10. Cockcroft D. Inhaled 2-agonists and airway responses to allergen. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1998. Vol. 102(5). P. 96–99. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70038-7.
11. Clinical outcomes of levalbuterol versus racemic albuterol in pediatric patients with asthma: Propensity score matching approach in a medicare population / J. Yuan, Z.K. Lu, Y. Zhang [et al.] *Pediatr. Pulmonol*. 2017. Vol. 52(4). P. 516–523. doi: 10.1002/ppul.23565.
12. Yuan J., Lu K. Economic impact of levalbuterol versus albuterol in low-income population. *Value Health*. 2014. 17(7). A781. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.376.
13. Nebulized fenoterol causes greater cardiovascular and hypokalaemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics / P. Bremner, C. Burgess, R. Beasley [et al.] *Respir. Med*. 1992. Vol. 86(5). P. 419–423. doi: 10.1016/s0954-6111(06)80009-0.
14. Partial vs full beta-receptor agonism. A clinical study of inhaled albuterol and fenoterol / P. Bremner, R. Siebers, J. Crane [et al.] *Chest*. 1996. Vol. 109(4). P. 957–962. doi: 10.1378/chest.109.4.957.
15. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction / R. Hancox, R. Aldridge, J. Cowan [et al.] *Eur. Respir. J*. 1999. Vol. 14(2). P. 283–287.
16. Albuterol inhalation increases FeNO level in steroid-naïve asthmatics but not COPD patients with reversibility / H. Zhao, R. Li, Y. Lv [et al.] *Clin. Respir. J*. 2011. Vol. 11(3). P. 328–336.
17. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma / R. Beasley, M. Holliday, H.K. Reddel [et al.] *N. Engl. J. Med*. 2019. Vol. 380(21). P. 2020–2030.
18. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma / P.M. O'Byrne, J.M. FitzGerald, E.D. Bateman [et al.] *N. Engl. J. Med*. 2018. Vol. 378(20). P. 1865–1876.
19. Макаревич А.Э. Современное лечение хронической обструктивной болезни легких. *Лечебное дело*. 2019. № 3. С. 3–18.
20. Трисветова Е.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: диагностика и лечение. *Семейный доктор*. 2015. № 3. С. 26–35.

21. Barnes P. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Science Press. Ltd. 1999. P.35–40.
22. Бродская О.Н. Беродуал – универсальный препарат для лечения обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. Астма и аллергия. 2014. № 4. С. 21–23.
23. Anzueto A., Miravittles M. Pathophysiology of dyspnea in COPD. Postgraduate Medicine. 2017. Vol. 129(3). P. 366–374.
24. Weatherald J., Loughheed M.D., Taille C. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma. European Respiratory Review. 2017. Vol. 26. 170015. DOI:10.1183/16000617.0015-2017
25. Pauwels R. Optimizing asthma management. Eur. Respir. Rev. 1998. Vol. 8 (55). P. 225–226.
26. Inhaled Salbutamol Plus Ipratropium in Moderate and Severe Asthma Crises in Children / R. Iramain, J. López-Herce, J. Coronel [et al.] J. Asthma. 2011. Vol. 48(3). P. 298–303. doi: 10.3109/02770903.2011.555037.
27. Raju C.H., Ravindranath M. A study of the relative bronchodilator responsiveness in smoker asthmatics. Int. J. Adv. Med. 2016. Vol. 3. Iss. 2. P. 332–337.
28. Combination of ipratropium bromide and salbutamol in children and adolescents with asthma: A meta-analysis / H. Xu, L. Tong, P. Gao [et al.] PLOS Published: February 23, 2021 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237620
29. Comparison of salbutamol alone and salbutamol in combination with ipratropium bromide in treatment of acute asthma in children. professional / J.S. Jabeen, ul H. Farhan, K. Muhammad [et al.] Medical. Journal. 2020. Vol. 27. Iss. 6. P. 1103–1107.
30. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction / B.R. O'Driscoll, R.J. Taylor, M.G. Horsley [et al.] Lancet. 1989. Vol. 333(8652). P. 1418–1420.
31. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room / S. Rebuck, K.R. Chapman, R. Abboud [et al.] Am. J. Med. 1987. Vol. 82(1). P. 59–64. doi: 10.1016/0002-9343(87)90378-0.
32. Rossing T.H., Fanta C.H., Mcfadden E.R. A controlled trial of the use of single versus combined drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1981. Vol. 123(2). P. 190–194. doi: 10.1164/arrd.1981.123.2.190.
33. Степанян И.Э. Комбинированная бронхорасширяющая терапия при обострении хронических бронхообструктивных заболеваний и остро развившемся бронхообструктивном синдроме. Consilium Medicum. 2012. № 11. С. 5–7. https://elibrary.ru/item.asp?id=20212775.
34. Шмелев Е.И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких. ПМЖ. 2002. № 23. С. 1063–1065.
35. Приказ МОЗ України № 1245 від 17.11.2016. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1619-16.
36. Aerosolization Performance of Jet Nebulizers and Biopharmaceutical Aspects / G. Adorni, G. Seifert, F. Buttini [et al.] Pharmaceutics. 2019. Vol. 11(8). P. 406. doi:10.3390/pharmaceutics11080406.
37. Pritchard J.N. Nebulized drug delivery in respiratory medicine: What does the future hold? Ther. Deliv. 2017. № 8. P. 391–399.
38. Effects of Temperature and Humidity on Laser Diffraction Measurements to Jet Nebulizer and Comparison with NGI / X. Song, J. Hu, S. Zhan [et al.] AAPS Pharm. SciTech. 2016. № 17. P. 380–388.
39. Kaur S.S. Pulmonary drug delivery system: Newer patents. Pharm. Pat. Anal. 2017. № 6. P. 225–244.
40. Kruijff W., Ehrhardt C. Inhalation delivery of complex drugs –The next steps. Curr. Opin. Pharmacol. 2017. № 36. P. 52–57.
41. Newman S.P. Drug delivery to the lungs: Challenges and opportunities. Ther. Deliv. 2017. № 8. P. 647–661.
42. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD / F. Lavorini, A. Magnan, J.C. Dubus [et al.] Respir. Med. 2008. Vol. 102. P. 593–604.
43. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis / M.L. Levy, A. Hardwell, E. McKnight [et al.] Prim. Care Respir. J. 2013. Vol. 22. P. 406–411.
44. What the pulmonary specialist should know about the new in-halation therapies / B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H. de Jongh [et al.] Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
45. Возможности небулайзерной терапии бронхиальной астмы / Е.П. Терехова, О.С. Бодня, Д.В. Терехов [и др.] Эффективная фармакотерапия. 2018. № 6. С. 30–39.
46. Pritchard J.N., Giles R.D. Opportunities in respiratory drug delivery. Ther. Deliv. 2014. Vol. 5(12). P. 1261–1273.
47. Inhaler technique in asthma: How does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? / L. Jahedi, S.R. Downie, B. Saini [et al.] J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2017. Vol. 30(1). P. 42–52.

БРОНХОЛИТИКИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Ю.В. Просветов, С.С. Баринов, А.В. Яценко, С.С. Боев

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Резюме

Бронхолитики короткого действия назначают для лечения обострений и/или поддерживающей терапии бронхообструктивных заболеваний в режиме по требованию, для уменьшения выраженности одышки и/или повышения толерантности к физической нагрузке. Комбинация двух активных веществ позволяет использовать меньшие дозы препаратов, минимизируя риск нежелательных явлений.

Назначение бронхолитиков короткого действия для немедленного устранения симптомов возможно у больных астмой, получающих базисную терапию ингаляционными кортикостероидами. Для лечения пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких бронхолитики короткого действия могут использоваться как основные препараты для пациентов группы А, а также для купирования симптомов, возникающих на фоне применения бронхолитиков длительного действия.

Простым и удобным способом применения таких средств является небулайзерная терапия, которая в некоторых случаях является единственным способом доставки лекарственного средства в очаг воспаления.

Ключевые слова: бронхообструктивные заболевания, бронхиальная астма, хронические обструктивные заболевания легких, бронходилататоры короткого действия, ипратропия бромид, салбутамол, небулайзер, комбинированные бронходилататоры.

SHORT-ACTING BRONCHODILATORS IN THE TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

Yu.V. Prosvetov, S.S. Barinov, O.B. Yatsenko, S.S. Boev

SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»

Abstract

Short-acting bronchodilators are prescribed for the treatment of exacerbations and/or maintenance therapy of broncho-obstructive diseases on demand, to reduce the severity of shortness of breath and/or increase exercise tolerance. The combination of the two active substances allows the use of smaller doses of drugs, minimizing the risk of adverse events.

The appointment of short-acting bronchodilators for immediate elimination of symptoms is possible in asthma patients receiving basic therapy with inhaled corticosteroids. For the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, short-acting bronchodilators can be used as the main drugs for treating patients of group A, as well as for relieving symptoms that occur during the use of long-acting bronchodilators.

A simple and convenient way of using such agents is nebulizer therapy, which in some cases is the only way to deliver a drug to the site of inflammation.

Key words: broncho-obstructive diseases, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary diseases, short-acting bronchodilators, ipratropium bromide, salbutamol, nebulizer, combined bronchodilators.

