

ПРИМЕНЕНИЕ САЛЬБУТАМОЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Авторы: В. Г. Майданник, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, г. Киев
11.07.2019**

В настоящее время при лечении заболеваний органов дыхания часто используются лекарственные средства, действующие на отдельные патогенетические звенья болезней. В частности, применяют мукоактивные препараты. В 2010 году итальянские авторы детализировали их механизмы действия и классифицировали в четыре группы – экспекторанты, мукорегуляторы, муколитики, мукокинетики (Balsamo et al., 2010). Указанные препараты существенно влияют на состояние бронхиальной слизи, которая представляет собой гель со свойствами как эластичного твердого тела, так и вязкой жидкости (Чикина С. Ю., Белевский А. С., 2012а).

Как известно, в норме бронхиальная слизь состоит на 97% из воды и на 3% из твердых веществ (муцинов, немучиновых белков, солей, липидов и клеточного детрита). Муцины составляют менее 30% твердой части бронхиальной слизи (Чикина С. Ю., Белевский А. С., 2012b). Синтез муцинов кодируется более чем 17 генами в геноме человека. Одни муцины свободно выделяются во внеклеточную среду, другие тесно связаны с клеточной мембраной. Пять муцинов из числа свободно секретируемых образуют за счет дисульфидных связей полимеры, обуславливающие свойства геля. Два из таких муцинов – MUC5AC и MUC5B – синтезируются только в дыхательных путях. Они представляют собой длинные цепи, которые с помощью поперечных связей образуют муциновую сеть. Муциновый гель способен связывать большие объемы жидкости, благодаря чему он выполняет функцию смазки и служит водным резервуаром для перилиарного слоя. Гидратация муцина крайне важна для поддержания его вязкоэластических свойств (Чикина С. Ю., Белевский А. С., 2012b).

При гиперсекреции муцина и уменьшении объема жидкости в его составе концентрация твердых веществ повышается до 15%, что приводит к увеличению вязкости муцинового геля, более прочному связыванию его с поверхностью бронхиального эпителия и замедлению скорости движения бронхиального секрета. Муциновый слой служит барьером для различных микроорганизмов, взаимодействуя химическим путем с протеинами микробных клеток. Однако поры в муциновой сети слишком велики для вирусов, поэтому последние легко проникают сквозь муциновый барьер. Муцин MUC5AC обеспечивает барьерную функцию и клиренс в проксимальных дыхательных путях, а муцин MUC5B – в дистальных. При заболеваниях дыхательных путей их соотношение может меняться. Так, при аллергическом воспалении у больных бронхиальной астмой (БА) продукция MUC5AC возрастает в 40-200 раз, а продукция MUC5B – в 3-10 раз. Напротив, при хронической обструктивной болезни легких и муковисцидозе усиливается продукция MUC5B железами подслизистого слоя.

Самым мощным стимулятором секреции муцинов является аденозинтрифосфат (АТФ). В небольших концентрациях он постоянно присутствует в поверхностном слое жидкости бронхиального эпителия, благодаря чему муцины секретируются непрерывно для поддержания нормальной барьерной функции эпителия.

Однако, когда секреция муцинов повышается, избыток слизи obturates просвет дыхательных путей. Муцины накапливаются в секреторных гранулах в дегидратированном виде и после выделения из гранул впитывают воду, увеличиваясь в объеме в несколько сотен раз. Слишком быстрое выделение муцинов из гранул может привести к истощению

поверхностного слоя жидкости, в результате чего образуется густая резинообразная слизь, которую невозможно разбавить водой, так как муциновая сеть уже сформировалась. Учитывая вышеизложенное, в настоящее время при лечении заболеваний органов дыхания все больше используются фиксированные комбинации препаратов, которые способны влиять сразу на несколько механизмов мукостаза. Однако лекарственных средств с указанным механизмом действия очень мало (Шмелева Н. М., Шмелев Е. И., 2013).

Фиксированная комбинация, согласно современным требованиям, должна соответствовать определенным стандартам (Balsamo et al., 2010):

1. Препарат должен содержать не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы.
2. Каждый активный ингредиент должен содержаться в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению, для которого используется данный продукт.
3. Должны учитываться возможные неблагоприятные реакции компонентов.

Одним из немногих фиксированных комбинированных препаратов, который устраняет мукостаз и соответствует современным требованиям, является Аскорил (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.). В его состав входят муколитик (бромгексин), муколитик-мукокинетик (гвайфенезин) и β_2 -адреномиметик (сальбутамол). Все компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение/исчезновение кашля (Шмелева Н. М., Шмелев Е. И., 2013; Johnson, Bounds, 2018).

Особый интерес в составе Аскорила вызывает сальбутамол, который в полной мере соответствует всем требованиям к идеальному бронхолитику. Селективность действия сальбутамола относительно β_2 -рецепторов достойна удивления: если сравнивать ее в пределах класса β_2 -агонистов короткого действия, то сальбутамол является наиболее селективным: его сродство к β_2 -рецепторам в несколько раз больше, чем фенотерола, и более чем в 1300 (!) раз больше, чем орципреналина.

Сальбутамол стал ключевым лекарственным средством в респираторной медицине с тех пор, как в 1968 году был разработан Sir David Jack и соавт. (Brittain et al., 1968). Более подробно препарат и его свойства были описаны в 1969 году, и с тех пор он стал широко использоваться для лечения обструктивных болезней дыхательных путей (Cullum et al., 1969; Daly et al., 1971; Zwi et al., 1971; Schumann, Herxheimer, 1971).

Общеизвестно, что сальбутамол (альбутерол) используется для лечения и профилактики бронхоспазма у пациентов с обратимыми обструктивными изменениями дыхательных путей. Он также показан для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (Price, Clissold, 1989; Gardiner, Wilkinson, 2019; Orth et al., 2018; Abaya et al., 2018). Кроме того, сальбутамол, будучи β_2 -агонистом, способен уменьшать симптомы, включая кашель, у людей с установленной обструкцией дыхательных путей (Becker et al., 2015).

Фармакодинамика

Сальбутамол (альбутерол) – селективный агонист β_2 -адренорецепторов, который стимулирует преимущественно те из них, что локализируются в бронхах, миометрии,

кровеносных сосудах (Price, Clissold, 1989; Johnson, Bounds, 2018; Almadhoun, Sharma, 2018; Condella et al., 2018). Полагают, что связывание β_2 -адренорецепторов с β_2 -агонистами приводит к трансдукции сигнала и активации аденилатциклазы. Данный фермент превращает АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу типа А. В активированном состоянии протеинкиназа типа А отвечает за разнообразные эффекты, изменяющие функции гладких мышц. Результатом описанных эффектов является прямая релаксация гладких мышц дыхательных путей, приводящая к последующей бронходилатации. Этот механизм обеспечивает антиастматическое действие.

Кроме того, сальбутамол, как агонист β_2 -адренергического рецептора, также увеличивает проводимость больших Ca^{2+} -чувствительных каналов K^+ в гладких мышцах дыхательных путей, что приводит к гиперполяризации и релаксации мембраны. Это происходит, по крайней мере частично, с помощью механизмов, не зависящих от активности аденилатциклазы и цАМФ, и может включать регулирование емкостного входа Ca^{2+} с помощью небольших G-белков.

При ингаляционном введении сальбутамол действует в основном на β_2 -адренорецепторы бронхов, мало влияя на β_2 -адренорецепторы иной локализации. Препарат оказывает выраженное бронхолитическое действие, вызывая расширение бронхов, купирует и предупреждает бронхоспазм. Хотя сальбутамол (альбутерол) влияет на β_1 -адренорецепторы, он мало влияет на частоту сердечных сокращений (Johnson, Bounds, 2018; Almadhoun, Sharma, 2018; Condella et al., 2018).

Сальбутамол способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), ингибирует продукцию и высвобождение медиаторов немедленной гиперчувствительности из клеток, особенно тучных, предотвращая тем самым выделение из последних медиаторов аллергии и воспаления (гистамин, SRSA), а также факторов хемотаксиса из нейтрофилов (Зайцев А. А. и соавт., 2015; Price, Clissold, 1989).

Как известно, хемотаксис является феноменом миграции клеток к бактериальным пептидам и комплементу (C5a), что является важным этапом миграции нейтрофилов в зону воспаления. Большинство исследований эффектов β_2 -агонистов в отношении хемотаксиса нейтрофилов засвидетельствовало его снижение (Silvestri M. et al., 1999; Perkins et al., 2004). Становится очевидным, что β_2 -агонисты обладают противовоспалительными свойствами как *in vitro*, так и *in vivo* (Sitkauskiene et al., 2005).

В другом исследовании было показано, что вводимый интраназально сальбутамол в сравнении с плацебо облегчал симптомы и подавлял высвобождение гистамина и триптазы, вызванных заражением цАТФ ($P=0,048$ и $P=0,020$ соответственно) (Russo et al., 2005). Кроме того, чихание, вызванное цАТФ, также подавлялось предварительной обработкой сальбутамолом ($P=0,004$). Следовательно, интраназальная форма препарата подтвердила гипотезу о том, что сальбутамол может играть дополнительную защитную роль в дыхательных путях, ингибируя активацию тучных клеток (Russo et al., 2005).

Помимо этого, препарат стимулирует митотическую активность и модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол в качестве модулятора мукоцилиарного клиренса и бронхолитического агента (Зайцев А. А. и соавт., 2013, 2015).

Фармакокинетика

Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3-9 ч, затем концентрация постепенно снижается. При приеме внутрь абсорбция высокая. Прием пищи снижает скорость абсорбции, но не влияет на биодоступность. После однократного приема внутрь 4 мг сиропа или таблеток C_{\max} – 18 нг/мл; после приема внутрь таблеток в дозе 2 мг каждые 6 ч C_{\max} – 6,7 нг/мл; после приема внутрь таблеток в дозе 4 мг каждые 6 ч C_{\max} – 14,8 нг/мл; после приема внутрь пролонгированных лекарственных форм в дозе 4 мг каждые 12 ч C_{\max} – 6,5 нг/мл (Du et al., 2002).

Биодоступность принятого внутрь сальбутамола составляет 50% (!) (Price, Clissold, 1989). После ингаляции приблизительно 10-20% действующего вещества достигает мелких бронхов, остальная часть оседает в верхних дыхательных путях (Morgan et al., 1986).

Связывание с белками плазмы сальбутамола в диапазоне концентраций от 0,05 до 2,0 мг/л составляет от 7 до 64% (в среднем 10%). Кажущийся объем распределения сальбутамола у человека составляет 156 л, что указывает на экстенсивное внесосудистое поглощение (Price, Clissold, 1989).

Препарат выводится почками (69-90%), преимущественно в виде неактивного фенолсульфатного метаболита (60%) в течение 72 ч и с желчью (4%). Большая часть принятого сальбутамола выводится из организма в течение 72 ч (Price, Clissold, 1989; Mohamed et al., 1999).

Эффект сальбутамола развивается быстро и длится 4-5 ч. Максимальная быстрота действия (снятие бронхоспазма) достигается при ингаляционном пути введения. Бронходилатация наступает уже на 4-5-й минуте, возрастает к 20-й минуте и достигает максимума через 40-60 мин. Наиболее выраженный результат получают после ингаляции двух доз, дальнейшее повышение дозы не приводит к росту бронхиальной проходимости, но увеличивает вероятность развития побочных явлений (тремор, головная боль, головокружение).

Следует также отметить, что клинический эффект сальбутамола при БА у детей существенно зависит от фармакокинетики, в частности от использования (R)- или (S)-альбутерола (Maier et al., 2007). Результаты исследования показали, что клиренс и объем распределения (R)-альбутерола были в несколько раз выше, чем у (S)-альбутерола. Фармакокинетика (R)-альбутерола была сходной после введения левальбутерола или рацемического альбутерола и была линейной в исследуемом диапазоне доз (0,31-0,63 мг распыленной дозы). Присутствие (S)-альбутерола существенно не изменяет фармакокинетику (R)-альбутерола. Это позволяет предположить, что эффекты (S)-альбутерола могут быть связаны с внутренней фармакологией данного изомера (Maier et al., 2007).

Сальбутамол обладает рядом метаболических эффектов: снижает содержание калия в плазме, влияет на гликогенолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемический (особенно у пациентов с БА) и липолитический эффекты, увеличивает риск развития ацидоза (Шмелева Н. М., Шмелев Е. И., 2013).

Способ применения и дозы

В настоящее время в клинической практике доступно применение различных форм препарата (аэрозоли, небулы, инъекции, таблетки). В исследовании Vonner и соавт. (2006) было показано, что пероральный сальбутамол является эффективным бронходилататором и что, несмотря на неоднократные рекомендации в пользу вдыхаемой формы, сальбутамол для перорального применения продолжает назначаться в определенных условиях. Использование перорального β_2 -агониста было связано с более серьезными симптомами. Это исследование подтверждает продолжающееся широкое использование

перорального β_2 -агониста для лечения детей в популяции с низким доходом и высокой распространенностью астмы.

Хотя пероральный сальбутамол часто оказывался менее эффективным, чем вдыхаемый, он все же обеспечивает клинически значимую бронходилатацию и особенно полезен у тех пациентов, которые не могут координировать использование ингаляторов (Price, Clissold, 1989). Парентеральные формы сальбутамола, как правило, предназначены для лечения тяжелых приступов бронхоспазма и являются одними из препаратов выбора в этих опасных для жизни ситуациях (Price, Clissold, 1989).

Доза таблеток альбутерола у педиатрических пациентов в возрасте до 6 лет составляет 0,3-0,6 мг/кг/сут, разделенная на три приема – каждые 8 ч в течение дня. Рекомендуется не превышать дозу 12 мг/сут. Для детей 6-12 лет рекомендуется назначать 2 мг каждые 6-8 ч с суточным максимумом 24 мг. Пациентам старше 12 лет назначают по 2-4 мг каждые 6-8 ч в максимальной суточной дозе 32 мг (Larsson S., Svedmyr, 1977; Grimwood et al., 1981; Louridas et al., 1983; Johnson, Bounds, 2018).

Клиническое применение

Показаниями к применению сальбутамола в клинической практике являются купирование и предупреждение развития бронхоспазма у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей (БА, хронический бронхит, эмфизема легких) и другими заболеваниями, протекающими с бронхоспазмом.

Острый бронхит

В настоящее время острый бронхит рассматривают как остро/подостро возникшее заболевание преимущественно вирусной этиологии, ведущим клиническим симптомом которого является кашель, продолжающийся не более 2-3 нед и, как правило, сопровождающийся конституциональными симптомами и симптомами инфекции верхних дыхательных путей (Лещенко И. В., 2013; Баранов А. А. и соавт., 2016).

Для медикаментозной терапии заболевания применяются лекарственные средства, подавляющие кашель, особенно при изнуряющей его форме. В этой ситуации назначаются бронходилататоры (уровень доказательств А) (Лещенко И. В., 2013). В одном рандомизированном исследовании 46 пациентов разделили на 4 группы: больные 1-й группы получали ингаляции альбутерола (сальбутамола) и плацебо в капсулах, 2-й группы – ингаляции альбутерола и эритромицин внутрь, 3-й группы – эритромицин и ингаляции плацебо, 4-й группы – плацебо в капсулах и ингаляции плацебо. Результаты исследования показали, что кашель исчезал у большего числа больных, получавших альбутерол, в сравнении с больными, получавшими эритромицин или плацебо (39 и 9% соответственно; $P=0,02$). Причем пациенты, лечившиеся альбутеролом, смогли раньше приступить к работе ($P=0,05$) (MacKay, 1996).

При сравнении эффективности микстур с эритромицином и альбутеролом у 42 пациентов получены следующие результаты. Через 7 дней кашель исчезал у 59% больных, получавших альбутерол, и у 12% лиц, получавших эритромицин ($P=0,002$). У курящих полное исчезновение кашля отмечено в 55% случаев в группе пациентов, которым назначались ингаляции альбутерола; в группе больных, лечившихся эритромицином, он не исчезал полностью ни у кого ($P=0,03$) (MacKay, 1996).

Следовательно, в двух приведенных исследованиях, каждое из которых было выполнено на малом числе больных, показано, что альбутерол более эффективен, чем плацебо или эритромицин, при остром бронхите. При этом нет данных, подтверждающих использование β_2 -агонистов у детей с острым кашлем, у которых нет признаков

ограничения воздушного потока. Существует также мало доказательств того, что рутинное использование β_2 -агонистов полезно для взрослых с острым кашлем.

Таким образом, сальбутамол является достаточно эффективным средством при остром бронхите с синдромом бронхиальной обструкции. При этом помимо пероральной формы препарата часто применяют дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с соответствующей лицевой маской или мундштуком. Его обычно назначают до 3 р/сут по 0,15 мл/кг (максимально 2,5 мл) (уровень доказательств C) (Баранов А. А. и соавт., 2016). По данным Кокрановского руководства, Chavasse и соавт. (2002) обратили внимание, что исследования были заметно неоднородными и сравнения между ними были ограничены. Улучшение частоты дыхания, оценки симптомов и насыщения кислородом было отмечено только в одном исследовании в отделении неотложной помощи после двух небулайзеров сальбутамола, но это не повлияло на госпитализацию. После приема сальбутамола наблюдалось снижение реактивности бронхов. К сожалению, не было отмечено значительной пользы от регулярного приема β_2 -агонистов в виде ингаляционного сальбутамола на основании оценки симптомов при лечении рецидивирующих хрипов у детей в первые два года жизни, хотя имеются противоречивые доказательства (Chavasse et al., 2002). В настоящее время дальнейшие исследования должны проводиться только в том случае, если группа пациентов может быть четко определена и имеется подходящий параметр результата, способный измерять реакцию.

Бронхиолит

Как известно, бронхиолит является наиболее распространенной причиной госпитализации детей. Так, только в США ежегодно проводится более 100 тыс. госпитализаций, что составляет примерно 3% всех детей в течение первого года жизни (Smyth, Openshaw, 2006; Hasegawa et al., 2013; Condella et al., 2018).

В 2014 году эксперты Американской академии педиатрии (AAP) опубликовали руководство, в котором были представлены клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиолита у детей (Ralston et al., 2014). В последние годы эти рекомендации были существенно дополнены и доработаны (Kou et al., 2018; O'Brien et al., 2018). На основании представленных рекомендаций Condella и соавт. (2018) проанализировали данные 17-центрового обсервационного исследования 1016 младенцев (возраст <1 года), госпитализированных с бронхиолитом в период с 2011 по 2014 год, у которых для лечения использовали альбутерол. Согласно результатам, половина детей (n=508) получала по крайней мере одно лечение альбутеролом до поступления. В 17 больницах использование альбутерола до поступления в больницу варьировало от 23 до 84%. В скорректированном анализе независимыми предикторами применения альбутерола были следующие: возраст ≥ 2 мес (возраст 2,0-5,9 мес: отношение шансов, ОШ 2,09; 95% доверительный интервал, ДИ 1,45-3,01; возраст 6,0-11,9 мес: ОШ 2,89; 95% ДИ 1,99-4,19); предшествующее использование бронходилататора (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,24-2,90); наличие хрипов, задокументированных перед поступлением (ОШ 3,94; 95% ДИ 2,61-5,93). Напротив, использование альбутерола было менее вероятным среди тех, у кого прошло ≥ 7 дней от начала проблем с дыханием (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44-1,00) и отмечалась лихорадка, о которой сообщали родители (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,58-0,96). На основании этих результатов авторы сделали вывод, что они согласны с текущими рекомендациями по применению альбутерола у всех детей с бронхиолитом, однако разделение пациентов на возможные подгруппы респондеров может улучшить эффективность лечения благодаря исследованию детей с выявленными характеристиками (Condella et al., 2018).

Бронхиальная астма

При легком и среднетяжелом обострениях БА оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия (от 2 до 4 ингаляций каждые 20 мин в течение первого часа) (уровень доказательств А). После первого часа необходимая доза будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 2-4 дозами β_2 -агонистов с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов каждые 3-4 ч; обострения средней тяжести требуют 6-10 доз каждые 1-2 ч. Использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций (уровень доказательств А) и более выраженным улучшением пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1 с (уровень доказательств В). Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Бронхолитическое действие сальбутамола при стабильной БА связано с концентрацией в крови от 5 до 20 нг/мл для детей и взрослых (Evans et al., 1971; Janson et al., 1992; Rotta et al., 2010). Многократные дозы вдыхаемого сальбутамола, которые могут быть использованы при остром приступе БА, приводят к концентрации в крови между 20 и 40 нг/мл (Evans et al., 1971; Janson et al., 1992; Rotta et al., 2010). Концентрация сальбутамола в крови, связанная с побочными реакциями у детей, неизвестна. У взрослых токсичность сальбутамола связана с концентрацией в крови >30 нг/мл с предполагаемым летальным уровнем >160 нг/мл (Regenthal et al., 1999). Очень высокие концентрации сальбутамола в крови (196-586 нг/мл) были зарегистрированы у детей, получавших препарат внутривенно и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при тяжелой БА (Vohn et al., 1984; Penna et al., 1993). Внутривенные дозы сальбутамола, которые получали дети в этих случаях, соответствовали тем, что обозначены в текущих рекомендациях по внутривенному введению сальбутамола.

Следует отметить, что в случае обострений тяжелой БА, которые не поддаются лечению с помощью ингаляционных и пероральных форм, наиболее полезными все еще остаются внутривенные препараты. Обзор доступных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показывает, что болюсное внутривенное введение сальбутамола может уменьшить симптомы и ускорить выздоровление (Neame et al., 2015).

Необходимо подчеркнуть, что внутривенно вводимый сальбутамол обычно используется для лечения детей с тяжелой астмой, не реагирующих на ингаляционную терапию β_2 -агонистами (Starkey et al., 2014; Ullmann et al., 2015). Тем не менее в этой ситуации мало данных клинических испытаний, демонстрирующих его эффективность. Кроме того, существуют серьезные опасения, что рекомендации по внутривенному введению сальбутамола для детей с острой астмой являются чрезмерными и неоправданно повышают вероятность побочных реакций, таких как лактоацидоз и тахикардия, которые, увеличивая дыхательную нагрузку, усугубляют дыхательную недостаточность (Starkey et al., 2014; Ullmann et al., 2015).

Недавно были опубликованы результаты применения разных доз альбутерола в ингаляциях для купирования астматического статуса у детей (Phumeetham et al., 2015). Так, 42 пациента (22 мальчика и 20 девочек) получали высокие дозы альбутерола в ингаляции: 23 ребенка получали 75 мг/ч и 19-150 мг/ч в течение 22,3 ч. После лечения частота сердечных сокращений увеличилась, а диастолическое и среднее артериальное давление были значительно ниже во время распыления в сравнении с началом терапии или при выписке из стационара ($P<0,05$). Ни одному пациенту не потребовалась

инфузионная терапия или инотропная поддержка, а у одного имели место самоограниченные преждевременные сокращения желудочков. Гипокалиемия возникла у 5 из 33 детей, у которых были измерены сывороточные электролиты, но они не нуждались в добавках. Один пациент нуждался в эндотрахеальной интубации после начала распыления, а семь (16,7%) – в неинвазивной вентиляции легких. Продолжительность пребывания в отделении реанимации составила $2,3 \pm 1,7$ дня; летальных исходов зарегистрировано не было (Phumeetham et al., 2015). Таким образом, высокие дозы непрерывного распыления альбутерола связаны с низкой частотой последующей ИВЛ и довольно короткой продолжительностью пребывания в отделении реанимации без значительной токсичности.

У детей со стабильным астматическим синдромом альбутерол, вводимый с помощью дозированного ингалятора с использованием неклапанного спейсера, вызывает бронходилататорный ответ, аналогичный ответу спейсера с дыхательным клапаном, требующим давления открытия (с потоками от 2 до 32 л/мин), который даже у малышей с бронхиальной обструкцией может легко применяться (Rodriguez-Martinez et al., 2012).

Необходимо обратить внимание еще на одну работу, представленную Wisecup и соавт. (2015). Как известно, диастолическая гипотензия является частым явлением среди пациентов, которые получают непрерывное распыление альбутерола при астматическом статусе. Авторами было показано, что диастолическая гипотензия, определяемая как значение <50 мм рт. ст. или <5 перцентиль от нормы для возраста, развивается у 90% пациентов, и была продемонстрирована положительная корреляция с увеличением дозы альбутерола. Общее медианное время до появления гипотензии составило 4 ч и было значительно ниже среди пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии ($P=0,005$). Вероятность возникновения гипотензии была на 82% ниже среди пациентов, которые получали инфузионную терапию до непрерывного распыления альбутерола.

Таким образом, бронходилататоры не должны быть единственным или основным компонентом терапии БА. Если пациент с БА не отвечает на терапию сальбутамолом, рекомендуется применять ингаляционные глюкокортикоиды для достижения и поддержания контроля симптомов. Недостаточный ответ на терапию сальбутамолом может быть сигналом к срочному медицинскому вмешательству.

При анализе одного Кокрановского систематического обзора по применению внутривенных β_2 -агонистов при БА (15 исследований; $N=584$, все возрастные группы) был сделан вывод, что ни внутривенный сальбутамол, ни внутривенный тербуталин не были более эффективны в улучшении пиковой скорости выдоха, чем ингаляционный сальбутамол (Travers et al., 2001). В обзоре было несколько исследований, сообщающих об улучшении результатов, таких как время восстановления или легочный индекс, хотя эти показатели не были статистически значимыми.

В другом обзоре было показано, что внутривенные β_2 -агонисты (сальбутамол) применялись в дополнение к ингаляционной терапии в трех исследованиях, два из которых относились к детям ($N=56$) (Travers et al., 2012). К сожалению, также не удалось сделать обоснованные выводы, кроме того, что должно быть проведено больше исследований для оценки эффективности и безопасности внутривенного введения сальбутамола.

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС характеризуется диффузным воспалением альвеолярно-капиллярной мембраны легкого в ответ на различные легочные и внелегочные поражения (Wu et al., 2018). Это заболевание оказывает существенное влияние на общественное здравоохранение в связи

с высокой его распространенностью в мире. Так, частота ОРДС составляет 78,9 на 100 тыс. случаев в год в США, 16 800 случаев в год в Великобритании и 31,4 на 100 тыс. случаев в год в Северной Европе (Wu et al., 2018). Несмотря на успехи в понимании механизма и лечения, ОРДС все еще характеризуется высокой смертностью – 40-60% (Wu et al., 2018). Ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в легких. При этом снижается их концентрация в системном кровотоке. Активация лейкоцитов и продукция провоспалительных медиаторов из множественных клеточных источников приводят как к локальному, так и к системному повреждению тканей (Perkins et al., 2008; Matthay, Zemans, 2011).

Wu и соавт. (2018) в ходе метаанализа РКИ показали эффективность лечения ОРДС альбутеролом, оценивая результаты снижения 28-дневной смертности и дни без использования ИВЛ. Согласно полученным данным, три РКИ с участием 646 пациентов соответствовали критериям включения. При этом не наблюдалось значительного снижения смертности за 28 дней (разница риска 0,09; $P=0,07$). Однако количество дней без использования ИВЛ и дней без органной недостаточности было значительно ниже у пациентов, получавших альбутерол (средняя разница -2,20; $P<0,001$ и средняя разница -1,71; $P<0,001$). Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение альбутеролом в раннем периоде ОРДС не было эффективным для увеличения выживаемости, но значительно уменьшало дни без ИВЛ и промежутки без формирования органной недостаточности.

Ранее было изучено влияние сальбутамола на гистопатологические особенности ОРДС (Yilmaz et al., 2012). В частности, на экспериментальной модели острой фазы ОРДС статистическая разница была замечена между контрольной группой и группой сальбутамола ($P=0,002$) для гиалиновых мембран. Выделение лейкоцитов в группе сальбутамола снижалось, и разница была статистически значимой ($P<0,042$). Кровотечение и интерстициальный/внутриальвеолярный отек были значительно ниже в группе, получавшей 0,15 мг распыляемого сальбутамола, чем в контрольной группе. Статистически значимое различие между двумя группами было достоверным ($P<0,001$). Авторы считают, что ингаляционная терапия сальбутамолом при ОРДС может быть связана с улучшением процессов, лежащих в основе воспаления (Yilmaz et al., 2012). Авторы обращают внимание, что помимо известных эффектов сальбутамола следует подчеркнуть уменьшение инфильтрации полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов, интерстициального/внутриальвеолярного отека, периваскулярного и/или внутриальвеолярного кровоизлияния и образования гиалиновой мембраны. Представленные данные подтвердили результаты более ранних исследований (Masclans et al., 1996; Perkins et al., 2007).

Недавно была опубликована важная работа, посвященная вопросу, снижает ли сальбутамол продолжительность оксигенотерапии и необходимость респираторной поддержки новорожденных с преходящим (транзиторным) тахипноэ (Moresco et al., 2016). Актуальность этой работы обусловлена тем, что преходящее (транзиторное) тахипноэ (аномально учащенное дыхание) новорожденного характеризуется высокой частотой дыхания (>60 р/мин) и признаками дыхательной недостаточности (затрудненное дыхание); оно обычно появляется в течение первых 2 ч жизни у детей, родившихся на 34-й неделе гестационного возраста или после этого срока. Хотя преходящее тахипноэ новорожденных, как правило, проходит без лечения, оно связано с синдромом хрипов в позднем детстве. Идея использования сальбутамола при преходящем (транзиторном) тахипноэ основана на результатах исследований, показавших, что β -агонисты, в частности сальбутамол, могут увеличить скорость клиренса жидкости из альвеол. В обзоре представлены и критически

проанализированы имеющиеся доказательства эффективности сальбутамола в ведении новорожденных с преходящим (транзиторным) тахипноэ (Moresco et al., 2016).

Авторы проанализировали результаты трех исследований, в которые вошли 140 детей. Во всех трех исследованиях сравнивали ингалируемую дозу сальбутамола с плацебо; в одном из них новорожденным были назначены две разные дозы. В одном из исследований сальбутамол сократил продолжительность лечения кислородом новорожденных с преходящим тахипноэ. В то же время не было различий в необходимости постоянного положительного давления в дыхательных путях или потребности в ИВЛ (Moresco et al., 2016). Следовательно, результаты систематического обзора свидетельствуют, что в настоящее время недостаточно данных для определения эффективности и безопасности сальбутамола при лечении преходящих тахипноэ у новорожденных. Качество доказательств было низким из-за нехватки включенных испытаний и небольших размеров выборки.

Недавно было показано, что пероральный прием сальбутамола имеет клиническую пользу при спинальной мышечной атрофии – СМА (Khirani et al., 2017). Авторы изучили его влияние на силу дыхательных мышц у детей с различными типами СМА. Долгосрочный пероральный прием сальбутамола (23 ± 8 мес) способствовал улучшению дыхательной функции у детей и, по-видимому, увеличению силы мышц вдоха в небольшой группе пациентов.

Таким образом, сальбутамол (альбутерол) благодаря полифункциональности и безопасности является современным высокоэффективным средством для лечения больных с нарушениями мукостаза, что подтверждено данными контролируемых исследований и материалами аналитических обзоров Кокрановского сотрудничества. Безопасность сальбутамола позволяет широко использовать его в амбулаторной практике, особенно у «кашляющих» больных, у которых применение препарата особенно эффективно. Применение сальбутамола, как правило, способствует существенной редукции симптоматики и улучшению общего состояния.

Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 11 (456), червень 2019 р.