

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-6-39-44

БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

В. П. Фисенко*, Н. В. Чичкова, А. А. Горбунов¹

Представлена классификация бронхолитических лекарственных средств. Обсуждены механизмы действия, безопасность β_2 -адреномиметиков, м-холиноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы. Обращено внимание на перспективные фармакологические вещества, обладающие способностью устранять/предотвращать бронхообструкцию.

Ключевые слова: бронхоспазм; бронхообструктивный синдром; β_2 -адреномиметики; м-холиноблокаторы; ингибиторы фосфодиэстеразы.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы частота встречаемости бронхообструктивных состояний (БОС) значительно возросла. Это касается, прежде всего, обострений бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), других респираторных заболеваний. Несмотря на то, что механизмы формирования БА и ХОБЛ отличаются друг от друга, бронхообструкция остается основным клиническим синдромом, который необходимо устранять/предотвращать лекарственными средствами (ЛС). Это особенно важно в случае сочетания болезней органов дыхания с коморбидными состояниями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и т.д. Среди ЛС, применяемых при БОС, выделяют ЛС с преимущественным бронхолитическим действием (бронхолитики, БЛ), а также ЛС с противовоспалительной, иммунодепрессивной и бронхолитической активностью: глюкокортикостероиды (ГКС), препараты кромоглициевой кислоты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, иммунобиологические ЛС. Важно отметить, что многие ЛС, применяемые при БОС, в том числе БЛ, назначают ингаляционно. В этом случае ЛС абсорбируются из просвета бронхов и оказывают прямое влияние на клеточные мишени в дыхательных путях (ДП), но могут также попадать в бронхиальный кровоток и обнаруживаются в периферических отделах ДП. Назначение ЛС внутрь остается резервным вариантом (дети, взрослые пациенты, не обладающие способностью самостоятельно воспользоваться инга-

лятором). Кроме того, “системное” применение является основным для некоторых ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), иммунобиологических ЛС, такая возможность сохраняется и для ГКС.

Бронхолитические лекарственные средства

К указанным ЛС относят β_2 -адреномиметики (АМ), м-холиноблокаторы (м-ХБ), ингибиторы ФДЭ, значимость которых при БА, ХОБЛ и других заболеваниях, течение которых сопровождает БОС, остается очень высокой.

β_2 -Адреномиметики

Принято считать, что в бронхах существуют неиннервируемые β_2 -адренорецепторы (АР), на которые влияет циркулирующий в крови адреналин; стимуляция указанных АР сопровождается бронхоспазмолитическим эффектом. Эти АР сопряжены с G-белками, один из которых — Gs — участвует во взаимодействии АР с аденилатциклазой и тем самым опосредует ее активацию под влиянием β_2 -АМ. В результате возрастает внутриклеточное содержание цАМФ и повышается активность цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА), усиливается $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмен, возрастает активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы, уменьшается содержание Ca^{2+} в гладких мышцах (ГМ) ДП, происходит угнетение гидролиза инозитола. Кроме того, снижается активность киназы и повышается активность фосфатазы “легких” цепей миозина, открываются активируемые Ca^{2+} -каналы для K^+ . В последние годы господствующей точкой зрения стало положение о том, что цАМФ обеспечивает активацию ПКА и цАМФ-опосредованного обмена белка, что приводит к снижению активности системы Rho. Возникающая гиперполяризация является третьим звеном, обуславливающим релаксацию ГМ ДП. В итоге, указанные эффекты способству-

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Россия, 119881, Москва, Б. Пироговская ул., 2 – 6.

* e-mail: vpfisenko@mail.ru

ют расслаблению ГМ в ДП, причем оно наблюдается в ГМ бронхов любого диаметра. В устранении спазма бронхов принимают участие не только перечисленные механизмы, но ряд других, не связанных с прямым влиянием на ГМ. Так, β_2 -АМ предотвращают высвобождение биологически активных веществ из тучных клеток ДП и препятствуют развитию отека слизистой оболочки, возникающего под влиянием гистамина, простагландина (ПГ) D_2 и лейкотриена D_4 . Отмечают выраженное действие указанных ЛС на состояние фибробластов, альвеолярных эпителиальных клеток, а также клеточные популяции, участвующие в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Стимуляция β_2 -АР сопровождается повышением активности регуляторных Т-лимфоцитов и возрастанием высвобождения противовоспалительных цитокинов. Эти ЛС увеличивают мукоцилиарный клиренс за счет возрастания частоты сокращений клеток реснитчатого эпителия, уменьшают микрососудистую проницаемость, угнетают выделение ацетилхолина из пресинаптических холинергических нервных волокон, в которых локализованы β_2 -АР. Кроме того, активно обсуждается участие β -аррестина в устранении БОС. Важно отметить, что перечисленные эффекты возникают быстро и, по-видимому, могут участвовать в ослаблении проявлений БОС.

Выделяют 3 группы β_2 -АМ. К первой относят коротко действующие препараты (салбутамол, тербуталин, албутерол, фенотерол), с латентным периодом развития бронхоспазмолитического эффекта менее 5 мин и длительностью действия до 6 ч после однократной ингаляции. Вторая группа β_2 -АМ (длительно действующие) представлена салметеролом, формотеролом, олодетеролом, вилантеролом. Латентный период формирования эффекта салметерола — в пределах 15 мин, остальных ЛС — 5–7 мин, бронхоспазмолитический эффект регистрируется в пределах 12 ч. ЛС сверхдлительного действия (индакатерол) эффективны в течение 24 ч. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению БА, а также по данным GINA-2023, не рекомендовано использование β_2 -АМ в виде монотерапии. Для купирования бронхоспазма предпочтительным является применение комбинированных ЛС — ингаляционный ГКС + формотерол. Пациентам с ХОБЛ осуществляют фармакологическую поддержку с помощью БЛ длительного действия с целью профилактики бронхообструкции (β_2 -АМ, м-ХБ) или их комбинации. При наличии частых обострений ХОБЛ и повышении количества эозинофилов периферической крови к проводимой комбинированной лекарственной терапии показано добавление ингаляционного ГКС.

Применение β_2 -АМ может сопровождаться развитием толерантности к их бронхоспазмолитическому эффекту, возникновением тремора (из-за прямого влияния на β_2 -АР скелетных мышц), тахикардии (пря-

мое стимулирующее действие на β_2 -АР предсердий, а также за счет рефлекторного эффекта, связанного с расширением периферических сосудов). Кроме того, возможно развитие гипокалиемии, обусловленной возрастанием захвата K^+ скелетными мышечными волокнами, гипоксемии, гипергликемии и нарушения обмена свободных жирных кислот. Толерантность к бронхоспазмолитическому действию этих ЛС особенно опасна, так как сохраняется обструкция бронхов, связанная с высвобождением эндогенных веществ из тучных клеток. Выявлены, по крайней мере, несколько вариантов полиморфизма гена β_2 -АР, два из которых встречаются особенно часто. Они связаны с заменой аминокислотных остатков в экстрацеллюлярном N-концевом фрагменте рецептора. Полиморфизм β_2 -АР практически всегда ассоциирован со снижением эффективности длительно действующих β_2 -АМ. ГКС могут предотвращать развитие толерантности и уменьшение плотности β_2 -АР в ДП.

В последние годы активно ведется работа по созданию новых β_2 -АМ сверхдлительного действия для борьбы с БОС при ХОБЛ. Эти новые соединения (трантинерол, абедитерол, милветерол) обладают более высоким аффинитетом к β_2 -АР, чем существующие ЛС этой группы, превосходят по активности и эффективности в опытах на животных как салбутамол, так и формотерол.

м-Холиноблокаторы

Установлено, что из 5 известных м-ХР, по крайней мере, 3 участвуют в разнообразных эффектах ацетилхолина (АЦХ) в ДП. Эти эффекты разделяют на нейрогенные и ненейрогенные. АЦХ, высвобождаемый из преганглионарных холинергических волокон (парасимпатические ганглии), взаимодействует с m_1 -ХР, АЦХ, активирующий m_2 -ХР, расположенные в пресинаптических структурах постганглионарных холинергических волокон, участвует в уменьшении высвобождения медиатора этими волокнами. Вместе с тем, АЦХ, выделяющийся из постганглионарных холинергических волокон, активирует m_3 -ХР, стимуляция которых сопровождается формированием бронхоспазма и усилением трахеобронхиальной секреции. Полагают, что стимуляция ХР (m_1 -, m_3 - и m_5 -) вызывает активацию G_q -белка и фосфолипазы C, ускорение гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата, мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} и повышение активности протеинкиназы. Взаимодействие АЦХ с m_2 - и m_4 -ХР приводит к ингибированию аденилатциклазы. Кроме того, АЦХ может вызывать структурные изменения в ДП (легочный фиброз) и увеличивать проявления нейтрофильного воспаления. АЦХ способен высвобождаться из эпителиальных клеток, причем синтез этого медиатора в последних усиливается под влиянием таких факторов воспаления, как фактор некроза опухоли- α и другие, которые способны вызывать экспрессию холинацетилтрансферазы. Следует отметить, что в мел-

ких бронхах локализованы неиннервируемые м-ХР, участвующие в формировании их спазма (особенно при ХОБЛ) за счет локально синтезируемого ненейронального АЦХ. Бронхообструкция на фоне активации парасимпатических влияний может возникать по ряду причин (механической, химической и иммунологической природы), при этом м-ХБ устраняют только опосредованные АЦХ эффекты в отношении тонуса бронхов и секреции желез, но не влияют на действие медиаторов воспаления — гистамина, лейкотриенов и др. Более того, эти ЛС не действуют на тучные клетки, экстравазацию плазмы и хронический воспалительный ответ. По-видимому, указанный комплекс причин обуславливает меньшую эффективность м-ХБ, по сравнению с β_2 -АМ, при БА.

Эти ЛС делят на 2 группы: коротко действующие и длительно действующие м-ХБ. К первым относят ипратропия бромид, который назначают ингаляционно 3 – 4 раза в сутки. Это ЛС практически в равной степени связывается с m_1 - m_3 -ХР, но освобождение из комплекса с постсинаптическими m_3 -ХР происходит быстрее, чем из связи с пресинаптическими m_2 -ХР, что может быть причиной возникновения “парадоксального” бронхоспазма после ингаляции. Такое объяснение стало доступным после мучительных поисков причины указанного явления, которое связывали с наличием вспомогательных веществ (в частности, бензалкония хлорида) в растворе ипратропия бромида, который размещали в небулайзере. Поиск и создание иных способов ингаляционного применения препарата не устраняло возникновение названного побочного эффекта. Только изучение кинетики связывания ипратропия бромида с разными м-ХР позволило найти ответ на возникшую проблему. Кстати, тиотропия бромид, относящийся к длительно действующим м-ХБ (применение 1 раз в сутки), не вызывает “парадоксальный” бронхоспазм из-за того, что связывание этого ЛС с m_3 -ХР сохраняется более длительный период времени, чем связывание с m_2 -ХР. Тиотропия бромид обладает способностью восстанавливать деятельность ДП, значительно уменьшать частоту обострений и показатели смертности при наличии ХОБЛ. Влияние этого ЛС на пациентов с умеренными проявлениями ХОБЛ остается незначительным. К м-ХБ длительного действия относят также гликопирролата бромид, умеклидиния бромид и аклидиния бромид. Первые два ЛС назначают 1 раз в сутки, их эффективность сопоставима с таковой для тиотропия бромида, а аклидиния бромид применяют 2 раза в сутки. ЛС длительного действия стали препаратами выбора при ХОБЛ в сравнении с β_2 -АМ, их также назначают в качестве дополнительных ЛС при БА, течение которой плохо контролируется применением комбинации ГКС+ β_2 -АМ. Кроме того, тиотропия бромид начали использовать при тяжелой БА. Больные, получающие м-ХБ, часто жалуются на ощущение горечи во рту (10 – 15 % случаев), у пациентов пожилого возраста может возникать задержка

мочеиспускания, а также повышение внутриглазного давления. Эти ЛС практически не изменяют мукоцилиарный клиренс. “Острая” отмена может сопровождаться феноменом “отдачи”: резко возрастает гиперреактивность бронхов. Наибольшей эффективностью обладают м-ХБ, применяемые в небулайзерах. Указанная закономерность прослеживается и в отношении новых соединений, блокирующих м-ХР в ДП. Так, новые фармакологические вещества (ФВ) получают путем модификации гликопирролата бромида и умеклидиния бромида. В качестве весьма перспективного ФВ может быть назван ревефенацин (TD-4208), обладающий значительно более избирательным и длительным влиянием на m_3 -ХР, чем известные м-ХБ, что было показано в экспериментах на тканях ДП морских свинок и крыс *in vitro*. По активности он превосходил гликопиррония бромид и тиотропия бромид. У пациентов с ХОБЛ ревефенацин обладал малым латентным периодом в действии, которое сохранялось более 24 ч. Внедрение инновационных биотехнологических методов в процесс создания новых ФВ обусловило возрастание интереса к физиологии и строению m_3 -ХР, что в ближайшее время приведет к появлению ФВ, способных модулировать функции этих ХР. Такие аллостерические модуляторы будут способны влиять на активность и эффективность ортостерических лигандов, что, в конечном итоге, позволит уменьшать риск возникновения побочных эффектов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Эта группа ЛС представлена рофлумиластом, энзифетрином и метилксантинами. Ингибиторы ФДЭ расслабляют ГМ и угнетают деятельность клеток воспаления за счет повышения клеточного уровня цАМФ. ФДЭ4 является изоформой ФДЭ, которая преимущественно представлена в клетках воспаления — в тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, Т-лимфоцитах, макрофагах, а также в структурных клетках — эпителиальных клетках и чувствительных нервных волокнах. Блокада этого фермента приводит к уменьшению способности клеточных популяций продуцировать биологически активные вещества, обладающие провоспалительным действием. Эта закономерность позволяет предположить, что ингибиторы ФДЭ4 могут существовать и в качестве противовоспалительного компонента лекарственной терапии БА и ХОБЛ. В экспериментах на животных с моделью БА ингибиторы ФДЭ4 уменьшают эозинофильную инфильтрацию и реакцию ДП на аллерген; на модели ХОБЛ эти ЛС уменьшают воспаление, вызванное табачным дымом, препятствуют формированию эмфиземы. К указанной группе ЛС относят рофлумиласт, энзифетрин, танимуласт и препараты теофиллина.

Рофлумиласт — неизбирательный ингибитор ФДЭ4, обладающий эффективностью при назначении внутрь, которая связана с длительно действующим метаболитом — N-оксидом рофлумиласта. Рофлумиласт активно всасывается (биодоступность — около 80 %),

метаболизируется в N-оксид при участии CYP 3A4 и CYP 1A2. Необходимо отметить, что ЛС, ингибирующие эти ферменты (эритромицин, кетоконазол, флувоксамин, эноксацин, циметидин), увеличивают площадь под кривой (*AUC*) для рофлумиласта. Между тем, рифампицин (индуктор CYP 3A4) может снижать максимальную концентрацию (C_{max}) и *AUC*, снижая эффективность рофлумиласта. Это ЛС и его активный метаболит активно выводятся с мочой в виде конъюгатов. Рофлумиласт назначают в качестве дополнительного ЛС пациентам с тяжелой формой ХОБЛ и хроническим бронхитом, а также продолжающимися обострениями, несмотря на применение комбинации ГКС + длительно действующий β_2 -АМ + длительно действующий м-ХБ. Влияние рофлумиласта на БОС при легкой форме БА на объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) сходно с действием ГКС. При умеренной и тяжелой форме БА рофлумиласт целесообразно добавлять к применяемому антагонисту лейкотриеновых рецепторов — монтелукасту. Рофлумиласт не назначают при остром течении БОС. Возможность широкого использования этого ЛС ограничена способностью вызывать головную боль, тошноту и диарею. Указанные побочные эффекты обусловлены способностью рофлумиласта блокировать ФДЭ4. Его не назначают при недостаточности печени (степень А и В по классификации Child-Pugh). Достоверные сведения о влиянии рофлумиласта на плод в настоящее время отсутствуют.

Энзифентрин при ингаляционном применении блокирует ФДЭ3 и ФДЭ4, причем действие на ФДЭ3 характеризуется большей избирательностью. Это ЛС устраняет бронхоспазм у пациентов с БА и ХОБЛ, причем, по-видимому, релаксация ГМ связана с блокадой ФДЭ3. Убедительные доказательства наличия у энзифентрина противовоспалительных свойств отсутствуют, вероятно, из-за недостаточной активности этого ЛС в отношении ФДЭ4. Это ЛС усиливает бронхолитический эффект длительно действующих м-ХБ при ХОБЛ, однако достоверного влияния на эффективность комбинации длительно действующих β_2 -АМ и м-ХБ не выявлено.

Активно проводятся исследования эффективности танимуласта — ингибитора ФДЭ4 — при БА и ХОБЛ. Это ЛС при ингаляционном введении практически не всасывается в системный кровоток и практически не вызывает побочных эффектов. Эффективность танимуласта связана с его противовоспалительными свойствами, которые обусловлены подавлением провоспалительных веществ, продуцируемых дендритными клетками и клетками, участвующими в реакции воспаления.

Теofilлин является производным метилксантина, который применяется в клинической практике более 90 лет. И хотя ЛС из группы β_2 -АМ значительно превосходят теofilлин по бронхолитической активности, а ГКС — по противовоспалительной активности, этот

препарат остается весьма востребованным в качестве дополнительного ЛС при БА тяжелого течения и ХОБЛ. Теофилин обладает определенным спектром фармакологических эффектов, которые обеспечивают его эффективность при БА и ХОБЛ. Прежде всего, он является неизбирательным ингибитором ФДЭ, но это действие остается весьма скромным в концентрациях, которые существуют в крови при применении теofilлина в терапевтических дозах. Тем не менее, блокада ФДЭ3, ФДЭ4 и ФДЭ5 сопровождается релаксацией ГМ бронхов, причем ингибирующее влияние на ФДЭ3, по-видимому, является основным в этом процессе. Теофилин в терапевтических концентрациях является антагонистом аденозиновых рецепторов и устраняет эффекты аденозина, в том числе, бронхоспазм, обусловленный высвобождением гистамина и лейкотриенов. Кроме того, высказывается предположение о том, что теofilлин за счет влияния на ФДЭ, ускоряет высвобождение противовоспалительного интерлейкина-10, сниженное у пациентов с БА и ХОБЛ. Весьма вероятно, что этот препарат предотвращает перемещение провоспалительного фактора транскрипции — ядерного фактора- κ В — в клеточное ядро, снижая, таким образом, экспрессию воспалительных генов при БА и ХОБЛ (возможно, что этот эффект связан с ингибированием ФДЭ). Теофилин ускоряет апоптоз эозинофилов и нейтрофилов. Этот эффект осуществляется за счет влияния на аденозиновые рецепторы, а ускорение апоптоза — за счет блокады ФДЭ. В терапевтических концентрациях теofilлин активирует гистон-деацетилазу, что приводит к усилению противовоспалительных эффектов ГКС. Подобное действие не зависит от влияния на ФДЭ или аденозиновые рецепторы, оно связано с блокадой фосфоинозитид-3-киназы- δ , которая активируется в условиях окислительного стресса. В исследованиях, выполненных *in vitro*, было показано, что увеличение активности этого фермента приводит при БА и ХОБЛ к ослаблению толерантности клеточных популяций, участвующих в воспалении, к ГКС.

Теофилин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, метаболизируется в печени с участием CYP1A2, причем многие факторы способны изменять клиренс теofilлина. Так, рифампицин, барбитураты, этиловый спирт увеличивают клиренс за счет индукции CYP1A2. Подобным эффектом обладают табачный дым, высокобелковая и низкоуглеводная диета. Увеличенный клиренс теofilлина отмечен у детей. Снижают клиренс теofilлина циметидин, эритромицин, цiproфлоксацин, аллопуринол, флувоксамин, зафирлукаст из-за способности ингибировать микросомальные ферменты печени, в том числе, CYP1A2. Уменьшение клиренса этого ЛС отмечают при сердечной недостаточности, заболеваниях печени, вирусных инфекциях. Подобное явление может возникать при пневмонии, а также у пожилых пациентов. Высокоуглеводная диета являет-

ся фактором, усиливающим клиренс теофиллина. Существует препарат теофиллина для внутривенного введения — аминофиллин (этилендиаминовый эфир теофиллина), который в течение многих лет применяли для купирования бронхоспазма. В настоящее время β_2 -АМ для ингаляционного введения являются более предпочтительными ЛС для устранения бронхообструкции. Кроме того, разработаны лекарственные формы для приема внутрь с медленным высвобождением теофиллина.

Теофиллин не лишен побочных эффектов. Применение этого ЛС может сопровождаться головной болью, тошнотой и рвотой (связаны с блокадой ФДЭ4), ощущением дискомфорта в животе, двигательным беспокойством. Может быть увеличена секреция хлористоводородной кислоты в желудке (ингибирование ФДЭ) и диурез (блокада аденозиновых рецепторов). В течение ряда последних лет было синтезировано множество производных теофиллина, но только 2 из них по своей безопасности оказались превосходящими теофиллин. Один из них — энпрофиллин, являющийся более активным БЛ с меньшим набором побочных эффектов (не блокирует аденозиновые рецепторы), а другой — доксофиллин, который по ингибирующей активности не уступает теофиллину, но гораздо слабее влияет на аденозиновые рецепторы.

Магния сульфат

Магния сульфат является полезным дополнительным ЛС для детей и взрослых, страдающих БА тяжелого течения. Магния сульфат, назначаемый внутривенно или ингаляционно (небулайзер), способен оказывать благоприятное действие на пациентов с острым обострением этого заболевания (ОФВ₁ — меньше 30 % от обычного уровня) и восстанавливает дыхательную функцию в тех случаях, когда применяют в качестве добавочного ЛС к уже назначенному β_2 -АМ. Кстати, назначение такой комбинации ЛС укорачивает длительность госпитализации. Магния сульфат проявляет свойства БЛ из-за способности уменьшать концентрацию Ca^{2+} в цитозоле клеток ГМ. Между тем, концентрация эндогенного Mg^{2+} в сыворотке, эритроцитах больных БА всегда снижена, и это снижение коррелирует со степенью гиперреактивности бронхов. Очевидно, что применение магния сульфата может восстанавливать дефицит Mg^{2+} и ослаблять влияние избытка Ca^{2+} . К сожалению, магния сульфат обладает минимальным влиянием на бронхообструкцию при ХОБЛ.

Новые перспективные фармакологические вещества

А. Агонисты вкусовых рецепторов

В экспериментальных исследованиях показано, что вкусовые рецепторы типа 2 (Type 2 taste receptors — TAS2Rs) представлены в эпителиальных клетках и ГМ ДП. Агонисты этих рецепторов увеличивают час-

тоту сокращений ресничек мерцательного эпителия и вызывают уменьшение тонуса ГМ бронхов. К настоящему времени выделены, по крайней мере, 25 вариантов TAS2Rs, причем 3 из них (подтипы 10, 14 и 31) представлены в ГМ бронхов человека. Воздействие на эти разновидности указанных рецепторов приводит к релаксации ГМ. По-видимому, данный процесс является Ca^{2+} -зависимым с последующей активацией фосфолипазы С. Полагают, что активация TAS2Rs приводит к увеличению высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через каналы инозитол-1,4,5-трифосфата, что обуславливает активацию K^+ - Ca^{2+} -каналов, гиперполяризацию мембраны и релаксацию ГМ. Более того, TAS2Rs вовлечены в деятельность внутриклеточных сигнальных путей, отличных от тех, которые участвуют в активации β_2 -АР. ФВ, обладающие свойствами агонистов вкусовых рецепторов, сохраняют свою эффективность даже в условиях тахифилаксии β_2 -АР. Многие ЛС, применяемые по иному, чем БОС, показаниям, являются агонистами TAS2Rs: эритромицин, флуфенамовая кислота, хинин, хлорохин, колхицин ослабляют проявления БОС, возникающие при физической нагрузке. ФВ, обладающих выраженным избирательным влиянием на TAS2Rs, в настоящее время не существует. Тем не менее, возможность получения потенциальных агонистов вкусовых рецепторов подтипов 10, 14 и 31 существует.

Б. Фармакологические вещества, активирующие K^+ -каналы

К этой группе относят кромакалим и его левовращающий изомер — левкромкалим, которые активируют АТФ-зависимые K^+ -каналы, что приводит к гиперполяризации и последующей релаксации ГМ в ДП. В клинических исследованиях способность кромакалима проявлять свойства БЛ не была подтверждена. Кроме того, эти ФВ оказывают выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему, что стало причиной прекращения работ по этой теме. Важно отметить, что способностью активировать эти каналы обладают β_2 -АМ. Вероятно, нужны дополнительные усилия для создания ФВ с избирательным влиянием на указанные каналы в ГМ ДП.

В. Аналоги вазоактивного интестинального полипептида

Способность вазоактивного интестинального полипептида (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) вызывать релаксацию ГМ известна давно. Эффекты VIP осуществляются при участии двух подтипов рецепторов — 1 и 2, стимуляция которых определяет возможность вовлечения каскада аденилатциклаза — цАМФ — ПКА, которое приводит к релаксации ГМ. Влияние на ГМ ДП, по-видимому, связано с влиянием на рецепторы типа 2. Высокая активность VIP, выявленная *in vitro* на фрагментах бронхов больных, страдавших БА, к сожалению, не была подтверждена в клинических исследованиях на пациентах с БА. Возможно, это свя-

зано с быстрым метаболизмом полипептида ($t_{1/2}$ около 2 мин). VIP обладает способностью расширять артериальные сосуды и снижать АД, что является еще одной причиной, ограничивающей возможности его применения. Тем не менее, активно проводятся исследования, направленные на получение ФВ с избирательным влиянием на рецепторы VIP, локализованные в ГМ ДП.

Г. Агонисты рецепторов простагландина E_2

Результаты интенсивных исследований, проводимых за рубежом, показали, что одним из вариантов получения новых ФВ, обладающих способностью ослаблять воспаление и вызывать релаксацию ГМ ДП, является создание агонистов рецепторов ПГЕ₂. ПГЕ₂ осуществляет многие эффекты посредством влияния, по крайней мере, на несколько (четыре) типа рецепторов — EP₁, EP₂, EP₃ и EP₄. В ДП представлены, в основном, рецепторы EP₄, стимуляция которых сопровождается активацией аденилатциклазы, возрастанием уровня цАМФ и последующей релаксацией ГМ. Кроме того, рецепторы EP₄ вовлечены в реализацию противовоспалительного действия ГКС по механизму, сходному с тем, который выявлен для β_2 -АМ. Указанные наблюдения получены в экспериментальных условиях.

К сожалению, в настоящее время сведения о ФВ других групп также получены, в основном, в экспериментах, осуществленных *in vitro* и *in vivo*. На возможность участия в клинических исследованиях претендуют кальцилитици, ингибиторы Rho-киназы, агонисты рецепторов релаксина 1, агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором- γ , и некоторые другие ФВ. Обязательными требованиями к новым ФВ является отсутствие влияния на АД и минимальные системные эффекты при ингаляционном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что существует определенное количество ЛС с разным механизмом действия, обладающих эффективностью при бронхообструктивном синдроме. Многие из них обладают свойствами бронхолитиков и противовоспалительного ЛС. Возможность применения таких ЛС строго регламентируется международными и отечест-

венными клиническими рекомендациями. Развитие фундаментальных исследований является залогом создания новых фармакологических веществ, которые обеспечат новые успехи в лекарственном лечении заболеваний, сопровождаемых бронхообструктивным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, 13 изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва (2021).
2. Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко, В. Г. Кулес, В. И. Игнатъев, *Врач*, № 12, 2 – 5 (2013).
3. Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(5), 38 – 44 (2017).
4. *Allergy and Asthma*, M. Mahmoudi (ed.), Springer Nature (2019); doi: 10.1007 / 978-3-030-05147-1 38
5. S. Anderson, P. Atkins, P. Backman, et al., *Pharmacol. Rev.*, **74**(1), 48 – 118 (2022); doi: 10.1124 / pharmrev.120.000108
6. L. Calzetta, E. Pistocchini, B. L. Ritondo, et al., *Helion*, **8**, e09760 (2022); doi: 10.1016 / j.heliyon.2022.e09760
7. M. Cazzola, C. P. Page, L. Calzetta, M. G. Matera, *Pharmacol. Rev.*, **64**(3), 450 – 504 (2012); doi: 10.1124 / pr.111.004580
8. M. A. Farooq, I. Ajmal, X. Hui, et al., *Int. J. Med. Sci.*, **24**(16), 12837 (2023); doi: 10.3390 / ijms241612837
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org (2023).
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; www.ginasthma.org (2023).
11. F. Gomes, S.-L. Cheng, *Biomolecules*, **13**, 476 (2023); doi: 10.3390 / biom13030476
12. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, L. L. Brunton, B. L. Knollmann (eds.), McGraw Hill (2023).
13. M. G. Mater, C. P. Page, L. Calzetta, et al., *Pharmacol. Rev.*, **72**(1), 218 – 252 (2020); doi: 10.1124 / pr.119.018150
14. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD*, C. P. Page, P. J. Barnes (eds.), Handbook of Exper. Pharmacol., Springer Nature (2017), p. 237; doi: 10.1007 / 164 2016 71
15. *Pharmacology of Immunotherapeutic Drugs*, C. B. Mathias, J. P. McAlleer, D. E. Szollosi (eds.), Springer Nature (2020); doi: 10.1007 / 978-3-030-19922-7 4
16. K. Sriram, M. B. Insel, P. A. Insel, *Pharmacol. Rev.*, **73**(4), 1659 – 1697 (2021); doi: 10.10124 / pharmrev.121.000356
17. T. W. Vanderach, *Katzung's Basic Clinical Pharmacology*, 16th edition, McGraw Hill (2024).
18. B. Wang, L. Wang, Y. Zhang, et al., *Materials Today Bio*, **25**, 100966 (2024); doi: 10.1016 / j.matbio.2024.100966

Поступила 06.06.24

BRONCHODILATORS: MECHANISMS OF ACTION, SAFETY, NEW PROMISING PHARMACOLOGICAL AGENTS

V. P. Fisenko*, N. V. Chichkova and A. A. Gorbunov

Sechenov University, Moscow, 119881 Russia

* e-mail: vpfisenko@mail.ru

It was presented classification of modern bronchodilators. It was discussed mechanisms of action, safety of β_2 -adrenergic agonists, muscarinic cholinergic antagonists and phosphodiesterase inhibitors. The attention is drawn to new perspective pharmacological agents with bronchodilator's activity capable to eliminating/preventing bronchial obstruction.

Keywords: bronchial obstruction; β_2 -adrenergic agonists; muscarinic cholinergic antagonists; phosphodiesterase inhibitors.