

Бронходилатирующая терапия болезней органов дыхания

Е.И.Шмелев

Отдел пульмонологии ЦНИИТ РАМН, Москва

Бронхиальная обструкция (БО) наблюдается при многих заболеваниях респираторной системы и оказывает существенное влияние на клиническую картину болезней и эффективность их лечения. И если при бронхиальной астме (БА) и ХОБЛ бронхиальная обструкция является обязательным и главным проявлением болезни, то при некоторых острых и хронических заболеваниях лёгких БО также нередко возникает. Заболевания респираторной системы, при которых может возникать бронхиальная обструкция:

- острый бронхит;
- пневмония;
- туберкулез лёгких;
- саркоидоз лёгких;
- лёгочные васкулиты;
- экзогенный аллергический альвеолит;
- пневмокониозы;
- лёгочные микозы;
- паразитарные поражения лёгких;
- опухоли лёгких;
- бронхоэктазия;
- муковисцидоз;
- опухоль гортани;
- опухоль трахеи;
- опухоль бронхов;
- инородное тело;
- парез голосовых связок;
- пневмоторакс.

При БА и ХОБЛ БО важнейший признак, определяющий клинические проявления болезни в виде всевозможных вариантов одышки и характеризующий эффективность терапии. Именно одышка воспринимается больными как наиболее тягостное проявление болезни и по компенсации этого признака характеризуется повышением качества жизни пациентов.

При заболеваниях, приведённых выше, наличие этого признака является компрометирующим данного больного явлением и позволяет относить его к категории «трудных пациентов». Наличие БО обычно знаменует

меньшую при прочих равных условиях эффективность базисной терапии основного заболевания и влечёт за собой различные осложнения, создаёт дополнительные признаки дыхательного дискомфорта – одышки. У этих больных выраженная одышка нередко является причиной диагностических, а затем и лечебных ошибок.

Многочисленными исследованиями показано, что компенсация БО независимо от его причин – важнейший элемент лечения (симптоматического) болезней органов дыхания, протекающих с БО. Естественным является зависимость эффективности лечения любого заболевания, протекающего с БО, от полноты компенсации бронхиальной обструкции. При лечении заболеваний органов дыхания, сочетающихся с БО, практически всегда необходимо сочетать «специфические» (этиотропные) и «неспецифические» (симптоматические) методы компенсации БО. И если при каждой нозологической форме применение «специфических» методов компенсации БО строго индивидуализировано, то принципы и методы бронходилатирующей терапии при разных нозологических формах имеют много общего. Следует подчеркнуть, что специфические методы компенсации БО, в большинстве своем, влияют на проявления БО медленно, по мере стихания основного процесса. В то же время при выраженной бронхиальной обструкции необходимо срочное улучшение бронхиальной проходимости, что достигается применением средств бронходилатирующей терапии. Важным в практическом отношении является вопрос о том, всегда ли надо компенсировать БО. Для больных ХОБЛ и БА ответ однозначный – всегда. Для большой группы болезней, при которых БО факультативна, целесообразность применения бронходилатирующей терапии определяется выраженностью БО, продолжительностью её существования, влиянием на течение основного процесса и неудобствами, которые БО причиняет больному: одышка и пр. В то же время факт отягощения любого заболевания в связи с наличием БО является аргументом для применения специальных мер по компенсации БО. Из 3 основных групп бронходилататоров (β_2 -агонисты, антихолинергические средства, теофиллины) предпочтение в повседневной практике обычно отдается первым 2 группам. Несмотря на то, что теофиллины демонстрируют многообразие положительных «небронхолитических» эффектов – снижение давления в малом круге кровообращения, облегчение работы «утомлённой» дыхательной мускулатуры, противовоспалительное действие, улучшение мукоцилиарного клиренса и др. – их применение должно проводиться с определённой осторожностью из-за высокой вероятности серьёзных нежелательных явлений, связанной с малой терапевтической широтой и значительными колебаниями концентрации препарата в плазме крови (особенно выраженными при

Таблица 1. Достоинства и недостатки бронхорасширяющих средств		
Препарат	Достоинства	Недостатки
β ₂ -агонисты	Быстрое уменьшение одышки, связанное с нарушением проходимости по мелким бронхам	При частом использовании – ослабление эффективности Кардиотоксичность – нарушение сердечного ритма, гипертензия
Антихолинергики	Стойкая бронходилатация Отсутствие ослабления эффективности при длительном использовании Отсутствие кардиотоксичности Снижение лёгочной гипертензии	У небольшого числа больных сухость во рту
Метилксантины	Преимущественно системное действие Повышение тонуса дыхательной мускулатуры	Отсутствие ингаляционных форм Кардиотоксичность Необходимость систематического контроля за концентрацией препарата в крови

известных лекарственных взаимодействиях, у лиц старших возрастных групп, при сердечной недостаточности и т.д.). Применение теофиллинов требует систематического контроля концентрации препаратов в плазме крови, что ограничивает их использование в широкой практике. Последние годы возродился интерес к применению теофиллинов в малых дозах при ХОБЛ. Но этот подход предполагает возможности снижения рефрактерности к глюкокортикостероидам у больных ХОБЛ и не имеет прямого отношения к бронходилатации.

Наиболее отработаны принципы бронходилатирующей терапии при ХОБЛ и БА. Эффективность бронходилатирующих средств в значительной мере зависит от способов доставки препаратов в респираторную систему. Преимущества ингаляционной доставки лекарственных средств заключаются в прямом поступлении лекарственного вещества в пораженный орган – респираторную систему. Лечебный эффект наступает быстрее. Важным элементом высокой эффективности этого способа доставки лекарства является отсутствие его биотрансформации до поступления в респираторную систему. И, наконец, сводится до минимума число побочных эффектов, связанных с системным действием препарата. Последнее положение особенно важно для больных старшей возрастной группы и при наличии сопутствующей кардиальной патологии (ИБС, артериальная гипертензия). Итак, ингаляционная терапия – это использование аэрозолей лекарственных средств, которые с помощью вдоха доставляются в соответствующие зоны респираторной системы. С позиций доставки ингаляционных препаратов респираторная система условно делится на периферические, промежуточные и центральные зоны. В периферических зонах расположено наибольшее количество β-адренергических рецепторов, в промежуточных и центральных – больше холинергических рецепторов.

Достоинства и недостатки основных бронходилататоров представлены в табл. 1.

Применение бронходилататоров у больных в амбулаторных условиях и в стационаре имеет свои различия. В стационаре предполагается более полное обследование и, главное, возможен постоянный мониторинг как за полнотой бронходилатации, так и за побочными эффектами. В амбулаторных условиях, когда требуется срочная бронходилатация, не всегда существует возможность провести углубленное обследование и осуществлять постоянный мониторинг за состоянием пациента. В то же время именно амбулаторное звено является первым и важнейшим этапом лечения больных респираторными болезнями, на котором во многом определяется дальнейшая судьба больных и исходы болезни. Весьма заманчивым является назначение короткодействующих β₂-агонистов, обладающих быстрым и мощным бронхорасширяющим действием. Однако следует иметь в виду весь спектр побочных эффектов последних (табл. 2), что особенно актуально при хронических заболеваниях лёгких и в старшей возрастной группе, когда высок процент сопутствующих болезней.

В связи с этим уместно привести данные D.E.Niewoehner и соавт. (Ann Intern Med.2005;143:317-326) о частоте обнаружения сопутствующих болезней при ХОБЛ – самом распространённом хроническом заболевании респираторной системы:

1. Сосудистые (включая гипертензию) – 64%.
2. Сердечные – 38%.
3. Желудочно-кишечные – 48%.
4. Болезни соединительной ткани, мышц, опорно-двигательного аппарата – 46%.
5. Метаболический синдром – 47%.
6. Мочеполовая система – 27%.
7. Неврологические расстройства – 22%.

Информация о препарате	
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, осложнённый или не осложнённый эмфиземой. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача рекомендуется применение следующих доз. <i>Лечение приступов.</i> Взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 минут не наступает облегчения дыхания, можно назначить ещё 2 ингаляционные дозы. При неэффективности 4 ингаляций следует без промедления обратиться за врачебной помощью. <i>Прерывистая и длительная терапия:</i> по 1–2 ингаляции на один приём, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).	БЕРОДУАЛ Н (Берингер Ингельхайм, Германия) Ипратропия бромид, Фенотерол 20 мкг + 50 мкг/дозу, 200 доз, аэрозоль для ингаляций Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль. Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотеролу гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата, первый триместр беременности, детский возраст до 6 лет. Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Беродуал® Н

фенотерол 50 мкг + ипратропия бромид 20 мкг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной
обструкции различной этиологии

Быстрое и длительное действие
за счет двух компонентов,
влияющих на два независимых
механизма бронхообструкции

**Расширенный спектр
применения**, включающий
бронхиальную астму, хрониче-
скую обструктивную болезнь
легких (ХОБЛ), либо их сочета-
ние у одного больного

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

Включен
в федеральный
перечень ОНЛС

Номер и дата регистрационного удостоверения
П № 013312/01 от 01.10.2007.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь
в представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenlheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Таблица 2. Побочные эффекты β_2 -агонистов

Побочные эффекты				
сердечно-сосудистые	респираторные	неврологические	желудочно-кишечные	метаболические
Синусовая тахикардия Нарушение ритма Гипотензия Удлинение интервала QT	Гипоксемия Снижение бронхопротекторного эффекта Парадоксальный бронхоспазм	Тремор Головокружение Ажитация Бессонница	Тошнота Рвота	Гипокалиемия Гипергликемия Гиперинсулинемия

Таблица 3. Основные ингаляционные бронходилататоры

Наименование препарата	Доза, мг		Пик действия, мин	Продолжительность действия, ч
	Дозированный ингалятор	Небулайзер		
Сальбутамол – β_2 -агонист короткого действия	0,1	2,5–5,0	30–60	4–6
Фенотерол – β_2 -агонист короткого действия	0,1	0,5– 2,0	30	4–6
Ипратропиум бромид – антихолинергический препарат	0,02	0,25–0,50	45	6–8
Тиотропиум бромид-антихолинергический препарат	0,018	–	30–45	24
Фенотерол/ ипратропиум бромид (Беродуал) – комбинированный бронхолитик	0,05/ 0,02	1,0/0,5–2,0/ 1,0 (2–4 мл)	30	6–8
Формотерол – пролонгированный β_2 -агонист	0,12–0,24	–	5–7	12

Каждое из перечисленных заболеваний, по меньшей мере, небезразлично к применению β_2 -агонистов.

Начало действия антихолинергических препаратов чуть позже, но продолжительность достигнутого эффекта выше. Антихолинергические средства не кардиотоксичны, к ним не происходит привыкания. Антихолинергические средства издавна применяют для лечения обструктивных заболеваний органов дыхания. Антихолинергические препараты тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры. Механизм действия антихолинергических препаратов не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Использование антихолинергических средств может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счёт ограничения секреции бронхиальной слизи. Современные антихолинергические препараты характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с м-холинорецепторами, что ведёт к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность. Они отличаются хорошей переносимостью, возможностью длительного использования без заметного снижения эффективности (тахифилаксии).

Основные ингаляционные бронходилататоры, используемые в нашей стране представлены в табл. 3.

Общепринятым положением в тактике бронходилатирующей терапии является применение комбинации β_2 -агонистов с антихолинергическими средствами, что по своей эффективности превышает действие каждого из препаратов, используемых отдельно. Бронходилатирующий эффект наступает быстрее, продолжительность его выше.

Особое место среди ингаляционных бронходилататоров занимают их пролонгированные формы (тиотропиум бромид, формотерол). При стабильном состоянии болезней, протекающих с БО, их применение как по отдельности, так и в комбинациях предпочтительнее. Высоким бронходилатирующим потенциалом обладают комбинированные препараты, сочетающие β_2 -агонисты с ингаляционными кортикостероидами, что нашло свое применение в базисной терапии БА и тяжёлых ХОБЛ. Однако в «острых» ситуациях, когда предполагается изменение доз и способов введения препаратов в течение ограниченного времени (минуты, часы), короткодействующие бронходилататоры предпочтительнее.

Какие же факторы влияют на выбор бронходилататора в конкретных клинических ситуациях? Нозологическая форма, выраженность бронхиальной обструкции с результатами бронходилатационных тестов, возраст больного, его способность пользоваться ингаляционными бронходилататорами, индивидуальная переносимость препаратов и наличие сопутствующих болезней – основные ориентиры для выбора бронходилатирующего средства.

При хронических заболеваниях необходимо учитывать фазу болезни: обострение или стабильное состояние, что детально описано в соответствующих международных (GINA, GOLD) и национальных стандартах.

Наличие сопутствующих болезней существенно влияет на эффективность бронходилатирующей терапии. Особенно это относится к больным ИБС и артериальной гипертензией – наиболее распространённым заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В структуре базисной терапии кардиальных больных преобладают β -блокаторы и ингибиторы АПФ (ИАПФ). β -Блокаторы вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и расширение сосудов слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к повышению секреции слизи. Всё это препятствует эффективной бронходилатации, с одной стороны, а с другой – β -агонисты могут усугубить кардиальную патологию (кардиалгии, аритмогенный эффект, нарастание гипертензии). По данным отечественных исследователей, при лечении ингибиторами АПФ и β -блокаторами у больных ХОБЛ с ИБС многолетний мониторинг выявляет достоверное ежегодное снижение дыхательных параметров: ОФВ₁ и ЖЕЛ, в несколько раз превышающее среднестатистические значения для больных, не применявших эти препараты, свидетельствующее об ухудшении проходимости дыхательных путей, и, соответственно, степени гипоксии, которая у больных с сочетанием патологии лёгких и сердца является одной из причин (наряду с диастолической дисфункцией) тяжёлых эктопических аритмий. Кроме значительной потери основных дыхательных параметров ОФВ₁ и ЖЕЛ при лечении β -блокаторами и ИАПФ больных сочетанной патологией, отмечают и более раннее вовлечение в патологический процесс респираторного отдела лёгких, что клинически проявляется появлением одышки и кашля. А при исследовании функции внешнего дыхания – появлением признаков периферического экспираторного коллапса дыхательных путей различной степени выраженности, которые яв-

ляются функциональными маркерами вовлечения в патологический процесс мелких дыхательных путей. Проведение у этих больных бронходилатирующей терапии β_2 -агонистами требует тщательного контроля и в этом отношении целесообразно применение короткодействующих препаратов в минимальной дозировке. Неоспоримыми преимуществами у этой категории больных обладают антихолинергические средства, а для повышения эффективности бронходилатации комбинированные препараты, наиболее надёжным из которых оказался Беродуал (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропиум бромид).

При острых заболеваниях (бронхит, пневмония), протекающих с БО, несомненным преимуществом обладают короткодействующие препараты. Стартовая терапия у этих лиц может быть в виде монотерапии: β_2 -агонист или антихолинергик короткого действия на период наличия обструкции. При этом бронходилатирующий эффект следует оценивать в течение суток. При недостаточном бронходилатирующем эффекте – следующая ступень: комбинация β_2 -агониста с антихолинергиком – Беродуал. При среднетяжёлой обструкции – стартовая терапия должна начинаться с комбинированного препарата Беродуал в дозированном ингаляторе. При малой эффективности – переход на небулайзерное введение препарата. Обычно этого бывает достаточно, чтобы компенсировать БО при острых заболеваниях.

При хронических формах экзогенных аллергических альвеолитов, туберкулёзе лёгких наличие среднетяжёлой бронхиальной обструкции предполагает в качестве стартовой бронходилатирующей терапии использовать комбинированный препарат Беродуал, начиная с дозированного ингалятора с переходом на небулайзерное применение при недостаточной эффективности дозированного ингалятора.

В амбулаторной практике терапевту приходится оперативно решать проблему выбора средств стартовой неотложной терапии бронхиальной обструкции. При этом не всегда имеется возможность провести спирометрическое исследование. В таких ситуациях наиболее удобным с позиций безопасности и эффективности является Беродуал.

Резюмируя приведённые материалы, можно подчеркнуть несомненные достоинства препарата Беродуал:

- Сочетание β_2 -стимулирующего и антихолинергического эффектов, дающее возможность компенсации БО на всех уровнях бронхиального дерева.
- Большая безопасность при сочетании с кардиальной патологией, чем монотерапия β_2 -агонистами.
- Возможность применения как с помощью дозирующего аэрозоля, так и небулайзера.
- Сохранение эффективности при длительном использовании.
- Относительно короткий период действия, что создаёт условия для изменения лечебной тактики, необходимой в острых ситуациях.
- Удобство применения в амбулаторной практике.
- Многолетний положительный опыт применения препарата в разных клинических ситуациях.

В настоящее время имеется большой арсенал более или менее новых средств компенсации бронхиальной обструкции, позволяющих успешно лечить болезни органов дыхания, среди которых достойное место занимает Беродуал и с годами не утрачивает, а укрепляет свои позиции, особенно в неотложной терапии и амбулаторной практике.

Рекомендуемая литература

1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Федеральная программа. М.: 2004.
2. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2003.
3. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М.: 2003.
4. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. WHO, updated 2006.
5. The British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma // Thorax. 2003; 58: Suppl. 1.
6. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом лёгких // Пульмонология. 2001; 1: 23–27.
7. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких // Consilium medicum. 2002; 4: 9: 492–497.
8. Шмелев Е.И. Применение фиксированной комбинации бронходилататоров (фенотерол+ипратропиум) при обострениях хронической обструктивной болезни лёгких // Трудный пациент. 2007; 5: 15–16: 23–26.
9. Шмелев Е.И. Применение комбинированной бронхолитической терапии при обострении хронического обструктивного бронхита // Consilium medicum. 2007; 9: 10: 14–17.
10. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром – универсальный синдром при болезнях органов дыхания // Доктор.Ру. 2007; 2: 32–36.