

Бронхообструктивный синдром в практике терапевта

С.Л.Бабак, Л.А.Голубев, М.В.Горбунова

Бронхообструктивный синдром (БОС) – клинический симптомокомплекс, обусловленный нарушением проходимости воздуха по бронхам вследствие сужения или окклюзии дыхательных путей с последующим увеличением сопротивления дыхательных путей к вдыхаемому воздушному потоку [1].

БОС является одним из патофизиологических нарушений, которые способны повлиять на исходы и прогрессирующее течение многих острых и хронических бронхолегочных заболеваний. БОС, не являясь самостоятельной нозологической единицей, может встречаться при различных заболеваниях легких и сердца, приводящих к нарушению проходимости дыхательных путей. Основными клиническими проявлениями БОС являются приступообразный кашель, экспираторная одышка и внезапные приступы удушья. По клиническим проявлениям БОС принято разделять на протекающий латентно и протекающий с выраженной клинической картиной. По течению БОС разделяют на острый (внезапно возникший) и хронический (постоянный) [2].

Функциональные изменения при БОС связаны со снижением основных спирометрических показателей, отражающих степень бронхиальной обструкции (БО) и характер «воздушной ловушки», а именно:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁);
- отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ <70% (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ))

Данные показатели являются диагностическим критерием бронхиальной обструкции и служат для определения степени тяжести БОС [3].

По тяжести клинических и функциональных проявлений БОС разделяют на легкий, средней тяжести и тяжелый.

Основными клиническими проявлениями БОС являются одышка, удушье (относится к угрожающим жизни состояниям), приступообразный кашель, хрипы, шумное дыхание. Симптомы более заметны при физической нагрузке. Другие проявления БОС – повышенная потливость, нарушение сна, головная боль, спутанность сознания, судороги – обнаруживаются при тяжелом течении синдрома комплекса [4].

Вариантные формы БОС

Спастический – наиболее часто встречаемый вариант БОС (>70% всех случаев), в развитии которого лежит бронхоспазм из-за дисфункции в системах контроля тонуса бронхов.

Воспалительный – механизм обусловлен отеком, инфильтрацией воздухоносных путей, гиперемией оболочки бронхов.

Дискринический – наблюдается при избыточной стимуляции ферментов бокаловидных клеток и желез слоя бронхов, приводящей к ухудшению свойств мокроты, нарушениям функции образования слизи и мукоцилиарного транспорта.

Дискинетический – бронхиальная проходимость нарушена за счет врожденного недоразвития мембранозной части трахеи и бронхов, способствующих закрытию их просвета при вдохе.

Эмфизематозный – сопровождается спадением (коллапсом) мелких бронхов из-за снижения и утраты легкими эластичности.

Гемодинамический – возникает вторично на фоне нарушений гемодинамики малого круга: при гипертензии пре- и посткапилляров, застое в бронхиальных венах и при гипертоническом кризе в малом круге кровообращения.

Гиперосмолярный – наблюдается при уменьшение оводненности слизистых оболочек бронхов (вдыхание холодного воздуха), когда высокая осмотическая концентрация на поверхности клеток вызывает раздражение рецепторов и бронхоспазм [5].

В основе бронхиальной обструкции лежат обратимые (функциональные) и необратимые (органические) изменения. К функциональным механизмам бронхиальной обструкции относятся спазм гладкой



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, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика



**Включен
в федеральный
перечень ОНПС**



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-ingenelheim.com

 Boehringer
Ingelheim

мускулатуры, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки бронхов. Спазм гладкой мускулатуры и гиперсекреция слизи происходят в результате воздействия раздражающих факторов (поллютанты, инфекционный агент) на слизистую дыхательных путей. В ответ на это выделяются медиаторы воспаления, которые раздражают окончания блуждающего нерва и способствуют выделению ацетилхолина, реализующего свое действие через мускариновые холинорецепторы. Активация этих рецепторов вызывает холинергическую бронхоконстрикцию и гиперсекрецию. В стенке бронхов наблюдается резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и повышение их проницаемости. Таким образом, развивается отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, инфильтрация их тучными клетками, базофилами, эозинофилами, лимфоидными и плазматическими клетками [6].

Кашель может быть сухим и продуктивным. Для начального периода воспалительного или отечного процесса характерен сухой кашель. Появление продуктивного кашля свидетельствует о нарушении мукоцилиарного клиренса и дренажа бронхов.

В числе инфекционных агентов, наиболее часто вызывающих обструктивный синдром, находятся респираторно-синцитиальный вирус (около 50%), вирус парагриппа, микоплазма пневмонии, реже - вирусы гриппа и аденовирусы [7].

Лечение БОС

Проявление БОС, независимо от этиологии, требует от врача принятия неотложных мер по ликвидации бронхиальной обструкции посредством воздействия на обратимый ее компонент.

Необходимо отметить, что обратимость бронхиальной обструкции определяется степенью гиперреактивности бронхов (ГРБ). ГРБ определяется как реакция бронхов на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у здоровых лиц. Чем выше ГРБ и длительность экспозиции провокационного агента, тем тяжелее и опаснее для жизни пациента протекает БОС.

В современной пульмонологии существуют высокоэффективные способы доставки лекарственных средств непосредственно в бронхи. Такую технологию называют ингаляционной небулайзерной (от латинского nebulae – туман) терапией. Характерной ее чертой является высокая фракция (>80%) частиц размерами от 0,5 до 5 мкм, способных легко дости-

гать рецепторной зоны в мелких бронхах и быстро купировать бронхиальную обструкцию.

Неоспоримыми преимуществами ингаляционной терапии в целом являются:

- эффективное создание высоких концентраций медикаментов в дыхательных путях;
- незначительная концентрация препарата в крови;
- быстрое начало действия препаратов;
- возможность коррекции дозы;
- минимум системных побочных эффектов.

Лечебная тактика при БОС достаточно понятна и логична [8]. Для купирования бронхиальной обструкции используют бронхолитики (бронходилататоры). Несмотря на различия в механизме действия различных бронходилататоров, самым важным их свойством является способность устранять спазм мускулатуры бронхов и облегчать прохождение воздуха в легкие. Все современные бронхолитики, используемые для терапии БОС, можно разделить на несколько основных групп:

- β_2 -агонисты короткого и длительного действия;
- холинолитики короткого и длительного действия;
- комбинированные препараты;
- метилксантинны.

Ингаляционные β_2 -агонисты

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Эта группа включает два достаточно селективных β_2 -агониста – фенотерол и салбутамол. Основными свойствами данной группы препаратов являются:

- расслабление гладкой мускулатуры бронхов;
- снижение гиперреактивности дыхательных путей;
- улучшение мукоцилиарного клиренса бронхов;
- снижение сосудистой проницаемости и экссудации плазмы;
- уменьшение отека слизистой оболочки бронхов;
- стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение выброса медиаторов воспаления.

Достоинствами этих препаратов является быстрый (через 3–5 мин) и выраженный бронхолитический эффект. Продолжительность действия препаратов невелика, составляет от 3 до 6 ч, почему их относят к группе короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА). Очевидно, что при необходимости эффективного контроля просвета бронхов в течении 24 ч необходимо совершать от 4 до 8 ингаляций КДБА в сутки.

Однако, как и любые β_2 -агонисты, препараты этой группы обладают большим количеством побочных эффектов, особенно при частом (более 4 раз в сутки) их использовании.

Информация о препарате

БЕРОДУАЛ Н (Берингер Ингельхайм, Германия)
Ипратропия бромид, Фенотерол
20 мкг + 50 мкг/дозу, 200 доз, аэрозоль для ингаляций

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, осложненный или не осложненный эмфиземой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача рекомендуется применение следующих доз.
Лечение приступов. Взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 минут не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. При неэффективности 4 ингаляций следует без промедления обратиться за врачебной помощью.
Прерывистая и длительная терапия: по 1–2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).

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.

Одним из серьезных побочных действий β_2 -агонистов является тремор вследствие прямого действия препарата на β_2 -адренорецепторы скелетной мускулатуры. Тремор чаще отмечается у пациентов пожилого и старческого возраста. Нередко наблюдается тахикардия – либо в результате прямого действия на β -адренорецепторы предсердий, либо под влиянием рефлекторного ответа вследствие периферической вазодилатации через β_2 -рецепторы. Особое внимание следует обращать на удлинение интервала Q–T, способное вызвать внезапную смерть у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Более редкими и менее выраженными осложнениями являются гипокалиемия, гипоксемия и раздражительность. Кроме того, β_2 -агонистам короткого действия свойственно явление тахифилаксии – быстрое снижение лечебного эффекта при повторном применении лекарственных препаратов [9].

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Препараты данной группы имеют длительность действия от 12 до 24 ч и используются в составе базисной терапии заболеваний, наиболее часто сопровождающихся БОС, например бронхиальной астмы (БА). Наиболее эффективно их назначение в комплексе с противовоспалительными препаратами – ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). На сегодняшний день комбинация ДДБА+ ИГКС признается эффективной базисной терапией БА.

Наиболее ярким представителем этой группы является формотерола фумарат (формотерол), который обладает способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный клиренс, уменьшать сосудистую проницаемость и высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, обеспечивать длительную защиту от воздействия факторов, приводящих к бронхоспазму. Однако нет достаточных доказательств влияния формотерола на персистирующее воспаление при БА; кроме того, в ряде исследований показано, что при длительном его применении выраженность бронхолитического эффекта может сильно изменяться.

Нежелательные эффекты ДДБА не сильно отличаются от таковых у КДБА, развиваются при превышении среднесуточных рекомендуемых доз и проявляются в виде чувства тревоги, тремора скелетных мышц, стимуляции сердечно-сосудистой системы [10].

Ингаляционные М-холинолитики

Ингаляционные М-холинолитики короткого действия. Основным представителем данной группы – короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХ) – признается ипратропия бромид (ипратропий), обладающий выраженным бронхолитическим эффектом.

Механизм бронхолитического действия обусловлен блокадой мускариновых холинорецепторов, в результате чего подавляется рефлекторное сужение бронхов, вызванное раздражением ирритативных холинорецепторов, и снижается тонус блуждающего нерва.

Практически во всех опубликованных руководствах, посвященных БА, холинолитики признаны «препаратами выбора» для лечения данного заболевания, а также в качестве дополнительных бронходилатирующих средств при БОС средней и тяжелой степени у лиц пожилого, старческого и детского возраста.

Неоспоримыми преимуществами М-холинолитиков являются:

- отсутствие кардиотоксического действия, что делает их «препаратами выбора» для пациентов с сердечными и циркуляторными нарушениями, а также у пожилых пациентов;
- отсутствие тахифилаксии при повторном применении;
- стабильная рецепторная активность (количество М-холинорецепторов с возрастом не уменьшается, в отличие от количества и активности β_2 -адренорецепторов);
- редко встречаемые побочные эффекты (сухость, горький вкус во рту).

Позитивные эффекты холинолитиков многогранны и не ограничиваются только бронходилатирующим эффектом. Они выражаются в снижении чувствительности кашлевых рецепторов, изменении секреции вязкой мокроты, уменьшении потребления кислорода дыхательными мышцами. К числу положительных особенностей ипратропия бромида относится большая продолжительность действия – до 8 ч.

Условным недостатком М-холинолитиков короткого действия или короткого действия антихолинергиков (КДАХ) является медленное начало действия (через 30–60 мин) после ингаляции, затрудняющих быстрое купирование проявлений БОС [11].

Ингаляционные М-холинолитики длительного действия. Основным представителем данной группы – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) – признается тиотропия бромид (тиотропий), обладающий длительным и сильным бронхолитическим эффектом.

Тиотропий целесообразно применять для устранения БОС при «тяжелой рефрактерной БА», когда высокие терапевтические дозы β_2 -агонистов не дают желаемой бронходилатации и не купируют БОС.

Комбинированные бронхолитики

Ингаляционные комбинированные бронхолитики короткого действия. Основным представителем данной группы – коротко действующие комбинированные бронхолитические препараты (КДКБ) – признается комбинация КДАХ (ипратропий 20 мкг) + КДБА (фенотерол 50 мкг), получившая широкое распространение в современной терапевтической практике под коммерческим названием «Беродуал Н» в форме дозированного аэрозольного ингалятора и «Беродуал» в форме раствора для ингаляций (компания Берингер Ингельхайм, Германия).

Идея комбинирования КДАХ+КДБА не нова и имеет длительную историю. Достаточно сказать и о высоких ожиданиях от салбутамола + ипратропий, так и не нашедших своего широкого применения. Именно поэтому считаем необходимым отметить ряд особенностей комбинирования фенотерола и ипратропия.

Во-первых, М-холинолитик ипратропий обладает действием преимущественно в проксимальных отделах бронхов, тогда как селективный β_2 -агонист фенотерол преимущественно действует на дистальные отделы бронхиального дерева. Это приводит к «двойному эффекту» бронходилатации, возможности уменьшения дозы каждого препарата до минимальной терапевтической, устраняет возможность сторонних нежелательных явлений. Во-вторых, оба вещества имеют одинаковое агрегатное состояние (водные растворы) что позволяет создавать высокую респираторную фракцию в ходе небулайзерной терапии, а значит эффективно купировать БОС.

Обоснованно назначения препарата Беродуал для купирования БОС при БА в следующих случаях:

- наличие у пациентов измененного β_2 -рецептора (генетическая абнормальность β_2 -рецептора, заключающаяся в замещении в 16 позиции Gly на Arg с формированием генотипа β_2 -APB16 Arg/Arg рецептора, не чувствительного к любым β_2 -агонистам);
- при уменьшении рецепторной β_2 -активности;
- при наличии выраженных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний;
- при явлениях «ночной астмы» (варианта БА, при котором приступы удушья возникают во второй половине ночи на фоне бронхиальной обструкции, вызванной активностью вагуса);
- при вирусных инфекциях, способных уменьшать экспрессию гена M2 и усиливающих бронхиальную обструкцию.

Интерес представляют рандомизированные клинические исследования, изучающие эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией одним из компонентов. Так, в рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании N.Gross и соавт. [12], включившем 863 больных, комбинированная терапия приводила к приросту ОФВ₁ на 24% по сравнению с монотерапией салбутамолом ($p < 0,01$) и на 37% по сравнению с монотерапией ипратропия бромидом ($p < 0,001$). Количество побочных эффектов при комбинированной терапии не отличалось от такового при монотерапии каждым из препаратов.

В другом исследовании (мета-анализе двух крупных 3-месячных исследований у 1067 больных (E.J.Weber и соавт., 1999) было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии БОС у пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Установлено, что при монотерапии салбутамолом частота обострений ХОБЛ (18%) и число дней обострений (770 человеко-дней) были достоверно выше, чем при комбинированной терапии (12% и 554 человеко-дня) ($p < 0,05$ для всех различий). Кроме того, общие расходы на лечение оказались значительно меньшими в группах больных, принимающих комбинированную терапию (197 долларов США), по сравнению с больными, получавшими салбутамол (269 долларов США) [13].

Таким образом, Беродуал Н рассматривался как препарат, обладающий высоким соотношением стоимости/эффективность. На сегодняшний день фиксированная комбинация β_2 -агониста короткого действия и ипратропия бромида (Беродуал Н) внесена в международные клинические рекомендации по лечению пациентов с бронхиальной астмой ХОБЛ.

Неоспоримыми доказанными преимуществами Беродуала Н и Беродуал раствор для ингаляций являются:

- быстрый (через 5–10 мин) и достаточно продолжительный (6–8 ч) эффект;
- безопасный клинический профиль (отсутствие кардиотоксического действия);
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие влияния на смертность пожилых пациентов (в отличие от β_2 -агонистов);
- умеренное противовоспалительное действие (уменьшение высвобождения медиаторов воспаления);
- более выраженный бронходилатационный ответ в комбинации, чем у каждого препарата в отдельности;
- эффективное купирование острого БОС (при БА) и хронического БОС (при хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ).

Метилксантины

Основным представителем данной группы признается бронхолитическое средство, производное пурина, под названием Теофиллин (от латинского: theo-чай, phyllin-лист). Теофиллин оказывает слабый бронхорасширяющий эффект, но положительно влияет на дыхательную мускулатуру, улучшает отделение мокроты, стимулирует дыхательный центр. Подобное сочетание положительных свойств наряду с доступностью теофиллина когда-то привело к его широкому использованию.

Применение метилксантинов сопровождается многочисленными побочными эффектами: тошнотой, рвотой, головной болью, возбуждением, гастроэзофагеальным рефлюксом, частым мочеиспусканием, аритмией, тахикардией и т.д. Препараты применяются внутрь или парентерально [14].

Препараты теофиллина пролонгированного действия отошли на второй план. Их рекомендовано в особых случаях использовать в качестве дополнительного бронхорасширяющего средства при БОС у пациентов БА и ХОБЛ с недостаточным бронходилатационным ответом от современной ингаляционной бронхорасширяющей терапии.

Заключение

БОС сопровождает многие болезни, в особенности заболевания дыхательной системы, такие как бронхиальная астма, ХОБЛ, ОРВИ, пневмонии и др. Все они требуют соответствующей медикаментозной коррекции.

Стандартом лечения БОС можно с уверенностью считать ингаляционные препараты и небулайзерный способ их доставки, позволяющий создать максимальную концентрацию лекарственного вещества в рецепторной зоне и вызывающий максимальный бронходилатационный ответ при отсутствии системного действия лекарства.

В возникновении БОС принимают участие различные отделы нервной системы: симпатический (β -рецепторы) и парасимпатический (M_{1-2} и M_3 -рецепторы). Довольно часто клинически трудно определить, что преобладает в механизме бронхообструкции: недостаточная адренергическая стимуляция или чрезмерная вагусная иннервация. В таком случае оптимальным является назначение комбинации β_2 -агониста короткого действия и M-холинолитика ипратропия бромида (Беродуал Н).

С уверенностью можно сказать, что Беродуал Н в форме дозированного аэрозольного ингалятора и Беродуал раствор для ингаляций через небулайзер показаны для профилактики и симптоматического лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как острый и хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Литература

1. Абросимов В.Н., Порядин В.Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме. Тер. Архив. 1994; 25.
2. Barnes P.J. New concept in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 1013–1026.
3. Лукина О. Ф. Функциональная диагностика бронхиальной обструкции у детей. Респираторные заболевания. 2002; 4: 7–9.
4. Геппе Н. А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей. РМЖ. 2002; 10: 7: 12–40.
5. Гавалов С.М. Синдром гиперреактивности бронхов и его клинические разновидности. Консилиум. 1999; 1: 3–11.
6. Bradley B.L., Azzawi M., Jacobson M., et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy

specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88.

7. Савельев Б.П., Реутова В.С., Ширяева И.С. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту с гистамином у детей и подростков. *Медицинский научный и учебно-методический журнал.* 2001; 5: 121–146.

8. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Консилиум.* 2002; 4: 9: 42–46.

9. Огородова Л. М., Петровский Ф. И., Петровская Ю. А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. *Атмосфера.* 2002; 3: 157–160.

10. Княжеская Н. П. Форадил в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Атмосфера.* 2001; 1: 26–28.

11. Рачинский С. В., Волков И. К., Симонова О. И. Принципы и стратегия терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей. *Детский доктор.* 2001; 2: 63–66.

12. Gross N, Tashkin D, Miller R, et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration.* 1998; 65: 354–62.

13. Weber E.J., Levitt A., Covington J.K., Gambrioli E. Effect of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm. A randomized, controlled trial. *Chest.* 1999; 115: 937–44.

14. Taylor DR, Buick B, Kinney C, et al. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 747–51.