

Ингаляционная бронхолитическая терапия у больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста

С.Я. Батагов, В.И. Трофимов

Бронхиальная астма (БА) широко распространена у людей в возрасте 60 лет и старше и является серьезной проблемой у этой возрастной группы [1, 2]. Этому способствует перераспределение возрастной структуры населения за счет увеличения процента людей **пожилого и старческого возраста** (далее – пожилых). Вместе с тем в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по тактике лечения пожилых больных БА, и в результате БА у этой категории пациентов плохо либо вообще не диагностируется и, соответственно, неправильно или вовсе не лечится [3, 4].

Использование эффективных методов лечения у пожилых больных БА может быть затруднено, в частности, применение бронхолитических средств у них связано со значительным риском. При выборе оптимального метода лечения необходим разумный компромисс между медицинской необходимостью и ограничениями, которые обычно имеются у конкретного пациента [5].

Эффективное лечение БА невозможно без **бронхолитических препаратов**, но их назначение у пожилых сопряжено со многими трудностями и ошибками. При выборе оптимального бронходилататора для пожилого больного БА необходимо учитывать **особенности пожилого пациента, бронхообструктивного синдрома и течения БА в этом возрасте**:

- возрастные морфофункциональные изменения органов дыхания;
- патофизиологические механизмы бронхообструктивного синдрома;
- наличие сопутствующей внелегочной патологии, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни;

- частая декомпенсация внелегочной патологии на фоне обострения БА (например, утяжеление течения ИБС, развитие сердечной недостаточности – “синдром взаимного отягощения”);
- атипичное течение БА;
- трудности обследования;
- недостаточный комплайнс.

Терапию на поликлиническом этапе можно признать удовлетворительной только у 15% пожилых больных БА [6]. Самыми частыми **ошибками лечения** являются: монотерапия бронхолитиками у больных с персистирующим течением БА (в 33% случаев), редкое (10,7%) назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в качестве базисных препаратов, низкие дозировки ИГКС (менее 500 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат), частое применение кромонов (не обеспечивающих контроль БА у пожилых), а также неадекватный подбор бронхолитиков. В отличие от пожилых больных БА, 96% пациентов молодого возраста получают рациональное лечение в соответствии со степенью тяжести БА [6].

Нами был проведен анализ **частоты назначения отдельных бронхолитиков** пожилым больным БА. В 1990-е годы в порядке убывания частоты назначались: дитек, беротек, сальбутамол, беродуал, а из таблетированных препаратов – теофедрин, реже пролонгированные теофиллины. В настоящее время (2006 г.) назначаются: сальбутамол – 45%, беродуал – 30%, беротек – 25%. Как видно из представленных данных, пожилым больным БА достаточно редко рекомендуют комбинированные препараты (β_2 -агонист + холинолитик) либо ингаляционные холинолитики. Это обусловлено тем, что не учитываются особенности БА в пожилом возрасте.

Особенности БА в пожилом возрасте

Необходимо выделить ряд особенностей БА у пожилых больных, на которые следует ориентироваться при выборе ингаляционных бронхолитиков [7, 8]. У 97% пожилых больных БА имеет **среднетяжелое и тяжелое течение**. Также наблюдается высокая частота (66,3%) клинически выраженной **гиперреактивности бронхов**, когда приступы затрудненного дыхания возникают при вдыхании резких запахов, холодного воздуха, при изменении метеоусловий.

Сергей Ярославович Батагов – профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Василий Иванович Трофимов – профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, зам. директора НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Она нарастает с возрастом, достигая максимума у пожилых больных.

Пожилые больные БА часто страдают **сердечно-сосудистыми заболеваниями** – прежде всего ИБС (69,5%). При этом у 5% пожилых и 12,5% больных старческого возраста в анамнезе имеются 2–3 инфаркта миокарда. При сочетании БА с ИБС миокард оказывается в еще более неблагоприятных условиях, чем при изолированной ИБС, вследствие хронической гипоксемии, которая имеет место у пожилых больных БА.

У пожилых больных БА по сравнению с молодыми пациентами имеются более **выраженные нарушения вентиляции**. Значительные и резкие обструктивные нарушения наблюдаются у 55,7% больных пожилого возраста и 70,6% больных старческого возраста, выраженный бронхоспазм определяется у 64,6 и 73,5%. Чаще всего (у 76–85% больных) имеется частично обратимая обструкция с сохранением ее на уровне периферических бронхов [9].

Назначая бронхолитик, следует помнить о ведущих **компонентах бронхообструктивного синдрома у пожилых больных БА**.

I. Обратимый:

- 1) адренергический;
- 2) холинергический;
- 3) отечный.

II. Необратимый:

- 1) в результате морфофункциональных изменений бронхов и легких в процессе старения;
- 2) ремоделирование бронхов при длительном течении БА и неадекватной терапии.

Необходимо рассмотреть особенности указанных компонентов бронхообструктивного синдрома и возможные пути воздействия на них.

Возрастные изменения в воздухоносных путях.

С возрастом в бронхах и бронхиолах возникают склеротические процессы: атрофия мышечных и разрастание коллагеновых волокон [10]. Это способствует неравномерному сужению просвета бронхов и снижению их двигательной активности. Развивается атрофия реснитчатого эпителия и железистых структур, что приводит к ухудшению мукоцилиарного клиренса (усугубляемому ослаблением кашлевого рефлекса), скоплению секрета в бронхах, а это, в свою очередь, способствует развитию воспалительных процессов в бронхиальном дереве [11].

Возрастные изменения в легочной паренхиме.

С возрастом уменьшается эластичность альвеолярных стенок в связи с дегенеративными процессами в эластических волокнах (огрубление, слияние и гомогенизация пучков). Вследствие фиброзно-склеротических процессов повышается ригидность легких. Атрофические процессы в легких приводят к уменьшению их массы. Развивается “старческая атрофия легких”, что рассматривается как “состояние готовности к эмфиземе” [10].

Указанные инволютивные изменения дыхательной системы, развивающиеся в процессе старения, естественно,

ухудшают показатели **легочной вентиляции и газообмена**. Увеличивается бронхиальное сопротивление [12], снижается объем форсированного выдоха за 1-ю секунду: с 40-летнего возраста – не более 20 мл в год, а после 70 лет скорость снижения составляет уже около 30 мл в год у некурящих мужчин и 21 мл у некурящих женщин [13].

Возрастные изменения вентиляции и диффузии приводят к тому, что снижается парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, которое в возрасте 65 лет меньше на 10 мм рт. ст. по сравнению с возрастом 30 лет [13]. Артериальная гипоксемия усугубляет опасность ишемических нарушений в сердце, головном мозге, почках и способствует преждевременному старению, в том числе и сердечно-сосудистой системы.

Все перечисленные возрастные инволютивные изменения формируют необратимый компонент бронхиальной обструкции.

β_2 -агонисты

К обратимым компонентам обструкции относится адренергический бронхоспастический компонент, который может быть купирован назначением β_2 -агонистов. Однако реакция бронхиального дерева на ингаляцию β_2 -агонистов у пожилых больных БА во время приступа удушья бывает ослабленной, неполной. Это связано с тем, что количество и чувствительность β -адренергических рецепторов у пожилых людей уменьшается [14], и формируется возрастное **снижение чувствительности** клеток и тканей организма к адренергическим стимулам [15]. Кроме того, другими важными компонентами бронхообструктивного синдрома у пожилых больных БА являются холинергический и отечный компоненты, на которые β_2 -агонисты не действуют.

Недостаточная эффективность β_2 -агонистов иногда побуждает пожилых больных БА применять ингаляторы β_2 -агонистов в высоких дозах, что нередко приводит к развитию нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, 23,2% пожилых больных БА при ухудшении состояния до 19–20 раз в сутки пользовались беротеком, прежде чем вызвать участкового врача или врача неотложной помощи [7].

Известно, что **селективность β_2 -агонистов** не абсолютна. В той или иной степени (особенно при использовании высоких доз) они сохраняют способность взаимодействовать и с β_1 -адренорецепторами, которые преимущественно расположены в сердце и сосудах [16]. Кроме того, в миокарде, помимо β_1 -адренорецепторов, имеются и β_2 -адренорецепторы, через которые также опосредуются хронотропные и инотропные эффекты β_2 -агонистов, ведущие к повышению потребности миокарда в кислороде [17].

Еще в 1980-е годы были опубликованы работы, в которых показана непосредственная связь преходящих **нарушений ритма сердца**, в том числе фатальных, с чрезмерным использованием ингаляционных селективных β_2 -агонистов больными БА [18, 19]. В эти же годы проведены исследования с целью определить, дают ли β_2 -агонисты при

использовании в терапевтических дозировках самостоятельный аритмогенный эффект, и если да, то в какой степени это может служить препятствием для их назначения – прежде всего больным старших возрастных групп, которые страдают одновременно БА и ИБС.

Преходящие аритмии после ингаляции β_2 -агонистов заметно чаще регистрировались у пожилых в периоде ремиссии БА, чем при обострении [18]. Кроме того, в периоде ремиссии БА у пожилых пациентов в подавляющем большинстве случаев определялся положительный хронотропный эффект β_2 -агонистов – увеличение частоты сердечных сокращений на 10–15 ударов в 1 мин, сохраняющееся в течение 1–1,5 ч после ингаляции. Подобная тенденция к **тахикардии** характеризуется возрастающей угрозой развития нарушений сердечного ритма (в том числе прогностически неблагоприятных) и ухудшения течения ИБС, особенно с учетом неоднократных ингаляций препарата.

Тахикардия приводит к укорочению продолжительности диастолы и, как следствие, к уменьшению кровотока в коронарных артериях и усугублению имеющейся гипоксии миокарда, что ухудшает течение ИБС при использовании β_2 -агонистов. У пожилых больных (средний возраст 68 ± 11 лет), применявших β_2 -агонисты в течение 3 мес, выявлен высокий риск развития острого коронарного синдрома [20].

Более выраженный **кардиотоксический эффект β_2 -агонистов в период ремиссии БА** у пожилых больных связывают с особенностями метаболизма этих препаратов [18]. В период обострения БА вследствие бронхиальной обструкции β_2 -агонист оседает преимущественно в проксимальных отделах трахеобронхиального дерева и, всасываясь, поступает в кровоток яремной вены, затем в правые отделы сердца и рециркулирует в легких, где происходит метаболизм препарата. В результате через левый желудочек сердца в аорту и в коронарный кровоток попадает незначительное количество метаболизированного препарата. В период ремиссии БА благодаря восстановлению проходимости воздухоносных путей β_2 -агонист достигает дистальных отделов бронхиального дерева и всасывается в систему легочных вен, откуда в неизмененном виде поступает в левые отделы сердца и затем в коронарный кровоток. Различия в метаболизме β_2 -агонистов в периоды обострения и ремиссии БА обуславливают более частое развитие ятрогенных аритмий у пожилых больных при использовании ингаляционных β_2 -агонистов в период ремиссии [18].

Кроме того, у пожилых больных БА описано развитие и других нежелательных эффектов β_2 -агонистов (тремор, тошнота, повышение артериального давления, головная боль, гипокалиемия, усиление гипоксемии) [5, 14, 21].

Нередкое развитие ятрогенных аритмий в период ремиссии БА предполагает определенную сдержанность в отношении применения ингаляционных β_2 -агонистов для планового лечения, заставляя отказаться от их назначения больным БА старших возрастных групп, особенно при сочетании с ИБС. Учитывая недостаточную эффективность β_2 -агонистов и развитие нежелательных реакций со стороны

сердечно-сосудистой системы у пожилых больных в период обострения БА, их применение следует ограничивать [15].

Холинолитики

С возрастом увеличивается роль холинергического бронхоспастического компонента, который наиболее выражен у больных БА старших возрастных групп [22]. Следует учитывать наличие у пожилых больных БА клинически выраженной гиперреактивности бронхов и то, что плотность холинергических рецепторов с возрастом существенно не меняется. В связи с этими фактами ингаляционные холинолитики оказывают существенный эффект при лечении пожилых больных БА.

При правильной ингаляции холинолитики обычно безопасны для пациентов пожилого возраста. Эти препараты, что очень важно для пожилых, не влияют отрицательно на мочеотделение, внутриглазное давление и мукоцилиарный транспорт [5].

Существуют следующие показания для применения ингаляционных холинолитиков у пожилых больных БА.

1. Наличие симптомов бронхореи, достигающих высокой степени выраженности при “влажном” варианте БА.
2. Длительно существующая обструкция дыхательных путей, когда терапия β_2 -агонистами не приносит облегчения.
3. Клинически выраженная гиперреактивность бронхов на внешние раздражители: при выходе на холодный воздух, при вдыхании резких запахов (табачный дым, бензин, духи) или при физической нагрузке возникают сухой кашель и экспираторная одышка. Предварительная ингаляция холинолитика (например, перед выходом на холодный воздух) заметно уменьшает степень выраженности этих симптомов.

4. Случаи, когда в связи с выраженными проявлениями ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) представляется опасным применение иных бронходилататоров.

При этом следует учитывать, что холинолитики не влияют на адренергический компонент бронхообструктивного синдрома. Кроме того, коэффициент бронходилатации после использования холинолитика атровента достоверно ниже, чем после ингаляции сальбутамола или беротека, а эффект наступает медленнее [23].

Комбинированные препараты

С учетом особенностей бронхообструктивного синдрома у пожилых больных БА, а также различной эффективности β_2 -агонистов и холинолитиков представляется целесообразным применение комбинаций этих препаратов. В настоящее время существует два комбинированных препарата: комбивент (сальбутамол + ипратропия бромид, в России не зарегистрирован) и **беродуал**, который содержит М-холинолитик ипратропия бромид (20 мкг в 1 дозе) и β_2 -агонист фенотерол (50 мкг в 1 дозе).

Назначение комбинированных препаратов позволяет усилить бронхолитический эффект, воздействуя на разные рецепторы, а также уменьшить дозу β_2 -агониста и тем самым снизить вероятность нежелательных эффектов [14, 18].

При длительной терапии начальная доза беродуала составляет 1 ингаляцию 3 раза в день. При необходимости и хорошей переносимости дозу увеличивают до 2 ингаляций 3 раза в день (максимально до 8 доз в день). Необходимо использовать спейсер, учитывая, что больные пожилого возраста часто не могут синхронизировать вдох с активацией дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). Определяющими факторами при этом являются когнитивные нарушения и снижение памяти. Многие пациенты пожилого возраста, освоившие технику использования ДАИ, уже через месяц не могут воспроизвести правильные навыки ингаляции. Поэтому необходимо обучение пожилых пациентов в астма-школе с последующим закреплением знаний и практических навыков [6].

Анализ механизмов бронхиальной обструкции в различных возрастных группах показал, что именно холинергический компонент бронхиальной обструкции у пожилых больных наиболее выражен [24]. Вместе с тем имеются работы, в которых у больных БА в сочетании с ИБС (средний возраст 55,9 года) не получено статистически достоверных различий по выраженности бронхолитического эффекта между сравнимыми дозами вентолина, беротека и беродуала [23]. При этом терапия β_2 -агонистами в виде ДАИ приводила к незначительному приросту частоты сердечных сокращений и ни в одном случае не вызывала нарушений ритма или проводимости, а также ишемии миокарда [23]. В то же время во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирован более выраженный и более длительный эффект беродуала по сравнению с сальбутамолом и фенотеролом. Вероятно, противоречия между результатами исследований различных авторов обусловлены тем, что в большинстве исследований проводилось сравнение однократных доз препаратов в течение относительно короткого отрезка времени у больных с различной тяжестью БА [25].

Выводы

- Бронхолитик больному БА пожилого и старческого возраста должен подбираться индивидуально с учетом ведущего компонента бронхиальной обструкции.
- Пожилых больных необходимо обучать правильной технике применения ДАИ и закреплять эти знания в последующем при посещении ими врача; ингаляции необходимо проводить с использованием спейсера.
- У пожилых больных БА, особенно при сочетании БА с ИБС, не следует применять для планового лечения β_2 -агонисты вследствие их кардиотоксического и аритмогенного действия. При обострении БА использование β_2 -агонистов следует ограничить только для однократного купирования единичных приступов удушья.
- Учитывая, что в основе бронхообструктивного синдрома у пожилых больных БА лежат холинергический и адренергический бронхоспастические компоненты, целесообразно использовать как для планового лечения, так и для купирования приступов затрудненного дыхания комбинированный препарат беродуал, обладающий более дли-

тельным бронхолитическим действием и меньшим аритмогенным эффектом по сравнению с β_2 -агонистами.

- Следует считать, что беродуал является оптимальным ингаляционным бронходилататором для пожилых больных БА.
- В случаях сочетания БА с тяжелыми формами ИБС, при остром коронарном синдроме рационально использовать холинолитики.
- Применение беродуала эффективно в сочетании с ИГКС, которые обладают противовоспалительным эффектом (в том числе и противоотечным) и потенцируют действие бронхолитиков.
- Сочетая у пожилых больных БА применение беродуала и ИГКС, можно воздействовать на все три обратимых компонента бронхообструктивного синдрома: адренергический, холинергический и отечный.

Список литературы

1. Лешукович Ю.В. // Пульмонология. 1994. № 3. С. 572.
2. Bauer V.A. et al. // Chest. 1997. V. 111. № 2. P. 303.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.
4. Interiano B., Guntupalli K.K. // Curr. Opin. Pulm. Med. 1996. V. 2. № 1. P. 60.
5. Bellia V. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2006. V. 19. P. 311.
6. Крошкина И.Ю. Особенности и результаты длительного наблюдения и лечения амбулаторных больных бронхиальной астмой пожилого и старческого возраста в условиях крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
7. Батагов С.Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1999.
8. Пашенко Н.А. Особенности клиники и диагностики бронхиальной астмы, развившейся в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
9. Батагов С.Я. и др. // Пульмонология. 2003. № 2. С. 38.
10. Есипова И.К., Мякова М.А. // Легкое в норме / Под ред. Есиповой И.К. Новосибирск, 1975. С. 174.
11. Сильвестров В.П. // Клиническая гериатрия: Учебное пособие для врачей / Под ред. Гасилина В.С., Мелентьева А.С. М., 1989. С. 23.
12. Коркушко О.В., Иванов Л.А. // Вестник АМН СССР. 1984. № 3. С. 53.
13. Al Hillawi A.H. // Adv. Geriatric Med. 1988. № 7. P. 1.
14. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. М., 2005.
15. Гембицкий Е.В., Алексеев В.Г. // Клиническая медицина. 1988. Т. 66. № 5. С. 8.
16. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство. М., 1996.
17. Summers R.J. et al. // Eur. Heart J. 1989. V. 10. P. 111.
18. Гембицкий Е.В. и др. // Тер. архив. 1988. Т. 60. № 1. С. 131.
19. Research Committee of the British Thoracic Association // Br. Med. J. 1982. V. 285. P. 1251.
20. Au D.H. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 846.
21. Naalboom J.R. et al. // Lancet. 1985. № 1. P. 1125.
22. Гембицкий Е.В. и др. // Тер. архив. 1984. Т. 56. № 3. С. 16.
23. Краснова Ю.Н. и др. // Пульмонология. 2003. № 3. С. 65.
24. Сницаренко В.Ю. Лечение бронхиальной обструкции при неспецифических заболеваниях легких у лиц старше 60 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
25. Авдеев С.Н. // Пульмонология. 2003. № 2. С. 117. ●