

Ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома

О.А.Цветкова

Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова

Бронхообструктивный синдром (БОС) – симптомокомплекс, обусловленный нарушением проходимости воздуха по бронхам вследствие сужения дыхательных путей с последующим увеличением сопротивления потока воздуха при вентилиации. БОС является одним из патофизиологических нарушений, которые способны повлиять на исходы и прогрессирующее течение хронических бронхолегочных заболеваний. Основные проявления – одышка (заметно усиление напряжения при дыхании), удушье (чувство нехватки воздуха, сопровождающееся страхом). БОС отмечается при многих заболеваниях легких и сердца, приводящих к нарушению проходимости

дыхательных путей. БОС сопровождает многие болезни дыхательной системы: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), ОРВИ, пневмонии, туберкулез, посттуберкулезные изменения и др. Все они требуют соответствующей медикаментозной коррекции.

Основными представителями БОС являются БА и ХОБЛ. Медико-социальную значимость данных заболеваний сложно переоценить. БА страдают в мире более 300 млн человек, при этом, по некоторым данным, это количество увеличится на 100 млн к 2025 г. [14]. Что касается ХОБЛ, то, по оценкам ВОЗ, к 2020 г. по распространенности ХОБЛ выйдет с 12-го на 5-е место, а среди причин смертности переместится с 6-го на 3-е место [13]. Таким образом, негативные тенденции в развитии БА и ХОБЛ заставляют искать новые и оптимизировать имеющиеся пути лечения данных заболеваний.

В формировании БОС выделяют разнообразные патогенетические механизмы:

- воспаление и отек слизистой оболочки бронхов;
- скопление в их просвете густого вязкого секрета;
- сокращение гладких мышц бронхов;
- утрата эластической тяги легочной ткани;
- фиброз и ремоделирование бронхов.

Первые три механизма составляют обратимый компонент бронхиальной обструкции, а остальные являются необратимыми. 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 [3, 7].

В возникновении БОС принимают участие симпатический (β -рецепторы) и парасимпатический (M_1 и M_3 -рецепторы) отделы нервной системы. В основе бронхиальной обструкции лежат обратимые (функциональные) и необратимые (органические) изменения. К функциональным механизмам бронхиальной обструкции относятся спазм гладкой 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 [9]. 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 [10, 17]. Утрата эластической тяги легочной ткани, развивающаяся вследствие деструкции эластических волокон, составляет морфологическую основу эмфиземы легких. Во многих случаях, особенно у пожилых больных, определить вклад обратимого и необратимого компонентов в развитие бронхиальной обструкции практически невозможно.

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

Основное место в комплексном лечении БОС занимает бронхолитическая терапия. С тех пор, как в 1956 г. создан индивидуальный дозирующий жидкостный ингалятор (ДЖИ), он прочно занял свое место в лечении БОС. Эффективность и надежность ингаляционного способа введения лекарственных средств доказана в многочисленных исследованиях при БА и ХОБЛ.

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 размером от 0,5 до 5 мкм, способных легко достигать рецепторной зоны в мелких бронхах и быстро купировать бронхиальную обструкцию [17].

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 [11]. Для купирования бронхиальной об-

струкции 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

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Эта группа включает два достаточно селективных β_2 -агониста – фенотерол и сальбутамол. 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 являются 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). 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.

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 [6].

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Сальметерол и формотерол (для последнего также характерно быстрое начало действия) способны расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный клиренс, уменьшать сосудистую проницаемость и высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, обеспечивать длительную защиту от воздействия триггерных факторов, приводящих к бронхообструкции. Однако необходимо иметь в виду, что эти средства не рекомендуются для проведения монотерапии БА, а также существует определенный риск снижения их бронходилатирующего эффекта при длительном применении. Побочные эффекты при их использовании могут быть идентичными для β_2 -агонистов короткого действия.

Препараты данной группы имеют длительность действия от 12 до 24 ч и используются в составе базисной терапии заболеваний, наиболее часто сопровождающихся БОС, БА и ХОБЛ [5].

Холинолитики короткого и длительного действия

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 холинергических рецепторов, 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 [8]. 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 бронходилатационным 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. Они способны также снижать чувствительность кашлевых рецепторов и секрецию вязкой мокроты, уменьшать потребление кислорода дыхательными мышцами.

Условным недостатком М-холинолитиков короткого действия является медленное начало действия (через 30–60 мин) после ингаляции, затрудняющее быстрое купирование проявлений БОС [1, 15].

Ингаляционные М-холинолитики длительного действия. Основным представителем данной группы – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) – признается тиотропия бромид (тиотропий), обладающий длительным и сильным бронхолитическим эффектом. Тиотропия бромид в последние годы прочно занял свое место наряду с β_2 -агонистами длительного действия в терапии БОС при ХОБЛ и тяжелых формах БА.

Комбинированные препараты

В настоящее время в России фиксированная комбинация ипратропия бромида и фенотерола (Беродуал Н) представлена в двух лекарственных формах: ДЖИ, содержащего в 1 дозе 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропия бромида, и раствора для ингаляций, в 1 мл которого содержится 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропия бромида. Данная комбинация ипратропия бромида и фенотерола позволяет соединить в себе все преимущества β_2 -агонистов и холинолитиков. Действие лекарственных средств в этой комбинации синергично. Наличие этих двух форм позволяет использовать Беродуал как при стабильном течении БА и ХОБЛ, так и при обострениях, когда необходимо увеличить интенсивность терапии, применяя раствор для небулайзера. Клинистами накоплен большой опыт применения фиксированной комбинации короткодействующих бронхолитиков фенотерола и ипратропия бромида (Беродуала) при лечении хронических обструктивных заболеваний легких.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения Беродуала, что делает целесообразным его использование как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.

Назначение комбинированных бронхолитических препаратов позволяет воздействовать на разные рецепторы, усиливая эффект каждого из компонентов, а также уменьшить дозу некоторых из них и тем самым снизить риск НЯ [4].

Наиболее часто развитие БОС в таких случаях связано с респираторно-синтициальным вирусом (около 50%), реже вирусом парагриппа и еще реже с вирусами гриппа и аденовирусами. Основной причиной развития БОС при вирусной инфекции считается блокирующее воздействие вирусов на M_2 -рецепторы, в результате чего развивается гиперреактивность бронхов и бронхоспазм. Кроме того, нарушения

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 гидробромида, 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.

контроля со стороны вегетативной нервной системы также могут способствовать бронхальной гиперреактивности и сопровождаться усилением холинергической и ослаблением адренергической активности. В связи с этим основу бронхолитической терапии при данной форме БОС составляют β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) и особенно их комбинация.

Назначение препарата Беродуал для купирования БОС при БА обоснованно в следующих случаях:

- наличие у пациентов измененного β_2 -рецептора (генетическая аномальность 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 бронхальной обструкции, вызванной активностью вагуса);
- при вирусных инфекциях, способных уменьшать экспрессию гена M2 и усиливающих бронхальную 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] включавшем 863 больных, Беродуал превосходил по эффективности каждый из компонентов в отдельности. Количество побочных эффектов при комбинированной терапии не отличалось от такового при монотерапии каждым из препаратов. Беродуал следует считать терапией первой линии у больных с обострением ХОБЛ: ее применение (предпочтительнее через небулайзер или спейсер) должно предшествовать назначению любых других бронхолитиков. Поскольку бронхолитическая терапия у больных ХОБЛ должна проводится постоянно, особое значение приобретает выбор оптимального для данного пациента препарата с учетом его эффективности, безопасности, простоты и удобства использования [2].

Исследование, проведенное E.J.Weber и соавт., 1999 г. (3-месячные исследования у 1067 больных), продемонстрировало преимущество комбинированной терапии БОС у пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [17]. Установлено, что при монотерапии сальбутамолом 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 сальбутамол (269 долларов США) [17].

Заключение

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

Таким образом, Беродуал Н рассматривался как препарат, обладающий высоким соотношением

стоимость/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 бронхальной астмой, ХОБЛ.

Неоспоримыми доказанными преимуществами Беродуала Н и Беродуала раствора для ингаляций являются:

1. Быстрый (через 5–10 мин) и достаточно продолжительный (6–8 ч) эффект.
2. Безопасный клинический профиль (отсутствие кардиотоксического действия).
3. Отсутствие тахифилаксии.
4. Отсутствие влияния на смертность пожилых пациентов (в отличие от β_2 -агонистов).
5. Умеренное противовоспалительное действие (уменьшение высвобождения медиаторов воспаления).
6. Более выраженный бронходилатационный ответ в комбинации, чем у каждого препарата в отдельности;

Эффективное купирования острого БОС (при БА) и хронического БОС (при ХОБЛ). Не всегда клинически можно 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 холинолитка ипратропия бромида (Беродуал Н). Беродуал Н показан для профилактики и симптоматического лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Как отмечалось, при ХОБЛ и БА существуют некоторые различия в назначении бронхолитических препаратов. Однако у ряда пациентов эти заболевания сосуществуют. Так, показано, что у пожилых больных с бронхообструктивной патологией более чем в половине случаев имеется сочетание БА и ХОБЛ [12]. В этой связи с целью бронхолитической терапии целесообразным является назначение комбинации β_2 -агониста и М-холинолитика.

Во многих исследованиях продемонстрировано, что добавление ипратропия бромида к короткодействующему β_2 -агонисту при обострениях БА приводит к значимому улучшению функции легких и снижает риск госпитализации [15]. Таким образом, за счет сочетанного применения бронхолитиков с разным механизмом действия достигается большая бронходилатация, и создается возможность для применения меньших дозировок каждого из препаратов, что снижает риск развития побочных эффектов. Основные требования к бронхолитическому препарату, особенно при длительном применении, должны быть сформулированы следующим образом:

- минимальное число НЯ;
- минимальное негативное влияние на сопутствующую патологию;
- широкий терапевтический коридор;
- минимальные лекарственные взаимодействия;
- простота в использовании;
- отсутствие синдрома отмены.

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. 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.

Беродуал оптимален для борьбы с обструкцией любой этиологии, высокоэффективен, риск развития осложнений/побочных эффектов терапии максимально низок.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. Консилиум. 2002; 4: 9: 42–46.
2. Дворецкий Л.И. Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии. Атмосфера. 2006. №4 (23). 13–16.
3. Гавалов С.М. Синдром гиперреактивности бронхов и его клинические разновидности. Консилиум. 1999; 1: 3–11.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С. Фармакотерапия обструктивных заболеваний легких: комбинированный бронхолитик Беродуал Н. Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. 2006; 8
5. Княжеская Н. П. Форадил в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Атмосфера. 2001; 1: 26–28.
6. Огородова Л. М., Петровский Ф. И., Петровская Ю. А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. Атмосфера. 2002; 3: 157–160.
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. 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.
9. Barnes P.J. New concept in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 1013–1026.
10. 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.
11. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax 2009; 64(8): 728–35.
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. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. Nat Med 1998; 4 (11): 1241–3.
14. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59 (5): 469–78.
15. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(6): 1862–8.
16. 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.
17. 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.