

Использование муколитической терапии при затяжном обострении бронхиальной астмы

Л.А.Горячкина, О.С.Дробик

Кафедра клинической аллергологии РМАПО,
Москва

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний и является серьезной проблемой здравоохранения всех стран мира. По далеко не полным сведениям, в России БА страдают около 7 млн человек, и число больных постоянно увеличивается. В основе патогенеза БА лежит хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные, эозинофилы, Т-лимфоциты. При наличии предрасположенности это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая частично или полностью обратима (спонтанно или под влиянием лечения). Таким образом, хроническое воспаление характерно для астмы вне зависимости от ее тяжести [9]. Основным клиническим проявлением астмы являются периодически возникающие приступы удушья, затрудненного дыхания. К более легким проявлениям астмы можно отнести периодически возникающий спастический кашель со свистящим дыханием и свистящими хрипами в легких. Обострение БА могут вызвать различные триггеры. Триггеры – это факторы риска, которые вызывают обострение БА путем стимуляции воспаления и провоцирования острого бронхоспазма или того и другого. Они включают длительное воздействие причинных факторов (аллергены или профессиональные агенты), к которым уже сенсибилизированы дыхательные пути пациента с БА. К триггерам также относят воздействие физической нагрузки, гипервентиляции, холодного воздуха, раздражающих газов, изменений погоды и чрезмерных эмоциональных нагрузок. Они не могут привести к началу БА, однако они ведут к обострению БА при своем воздействии [7, 9]. Под **обострением БА** понимают эпизоды прогрессивного нарастания экспираторной одышки, кашля, появления свистящих хрипов или различные сочетания этих симптомов. При функциональном обследовании обострение БА характеризуется прогрессивным нарастанием бронхиальной обструкции, которую оценивают по изменению объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также повышением вариабельности ПСВ при суточном мониторинге этого показателя. Эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения астмы, чем клинические симптомы. По тяжести можно выделить легкие, среднетяжелые и тяжелые обостре-

ния астмы. Следует отметить, что тяжесть обострения не является синонимом тяжести течения БА, хотя между ними существует определенная связь [7]. Так, легкой форме БА, как правило, свойственны легкие обострения заболевания. При среднетяжелой и тяжелой астме могут наблюдаться легкие, среднетяжелые и тяжелые обострения. Основной причиной обращения за экстренной медицинской помощью является развитие тяжелого обострения астмы.

Легкое обострение: физическая активность сохранена, одышка при ходьбе, разговорная речь – предложения, больной может быть возбужден, частота дыхания увеличена, вспомогательная мускулатура в акте дыхания обычно не участвует, свистящих хрипов при аускультации легких немного, обычно в конце выдоха, частота сердечных сокращений менее 100 в мин, парадоксальный пульс отсутствует или менее 10 мм рт. ст., пиковая скорость выдоха (ПСВ) после приема бронхолитика более 80% от должных или индивидуально наилучших для больного значений.

Среднетяжелое обострение: физическая активность ограничена, одышка при разговоре, разговорная речь – фразы, больной обычно возбужден, частота дыхания увеличена, вспомогательная мускулатура в акте дыхания чаще всего участвует, при аускультации легких – громкие, в течение всего выдоха свистящие хрипы, частота сердечных сокращений – 100–120 в мин, может быть парадоксальный пульс – 10–25 мм рт. ст., пиковая скорость выдоха (ПСВ) после приема бронхолитика 60–80% от должных или индивидуально наилучших для больного значений.

Тяжелое обострение: физическая активность резко снижена или отсутствует, одышка в покое, разговорная речь – отдельные слова, больной возбужден, частота дыхания более 30 в мин, вспомогательная мускулатура в акте дыхания участвует всегда, при аускультации легких – громкие, в течение вдоха и выдоха свистящие хрипы, частота сердечных сокращений более 120 в мин, парадоксальный пульс – более 25 мм рт. ст., пиковая скорость выдоха (ПСВ) после приема бронхолитика менее 60% от должных или индивидуально наилучших для больного значений или 100 л/мин или ответ длится менее 2 ч.

Жизнеугрожающее обострение: физическая активность резко снижена или отсутствует, одышка в покое, разговорная речь отсутствует, расстройство сознания (оглушенность или сопор, может быть кома), частота дыхания увеличена или уменьшена, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания – парадоксальные торако-абдоминальные движения, при аускультации легких свистящие хрипы отсутствуют, дыхание поверхностное, «немое» легкое, брадикардия, отсутствие парадоксального пульса свидетельствует о мышечном утомлении, пиковая скорость выдоха после приема бронхолитика менее 33% от должных или индивидуально наилучших для больного значений [7].

Медикаментозная ступенчатая терапия тяжелого обострения БА:

Препараты первой линии:

- β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол);
- ГКС (преднизолон в/в, топические ГКС через небулайзер);
- кислород.

Препараты второй линии:

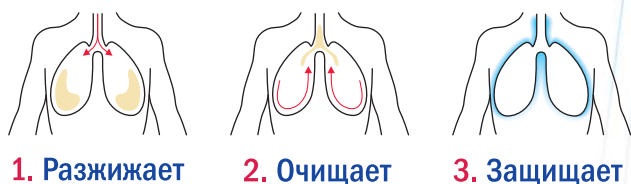
- метилксантины (аминофиллин);
- антихолинергические препараты (ипратропия бромид).



1-2-3: кашлю не место в груди!



- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения
- Может применяться с осторожностью у беременных (II и III триместр) и новорожденных
- Обладает результативным муколитическим и мукорегуляторным эффектом
- Способствует проникновению антибиотиков в очаги инфекции и усиливает их действие
- Является оригинальным препаратом



**Boehringer
Ingelheim**

125 years more health

Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:
тел.: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02;
119049 г. Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1

www.lasolvane.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

По возможности для купирования обострения БА должны использоваться небулайзеры, так как при обострении заболевания существует необходимость использования больших доз препаратов [1]. Назначение β_2 -агонистов показано практически всем пациентам с обострением БА, независимо от того, использовал ли больной бронхолитики до госпитализации, и в каких дозах. Предпочтение отдают селективным агонистам, т. к. они обладают минимальными побочными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, связанными преимущественно со стимуляцией β_1 -рецепторов. На сегодняшний день объяснение прогрессирования БА с позиций передозировки β_2 -агонистов (синдром рикошета, синдром запертого легкого) в настоящее время считается неправомерным). Дозирование осуществляют эмпирически, с учетом эффективности лечения и развития побочных реакций (сердцебиения или непереносимости тремора). При использовании небулайзера обычно используют однократные дозы салбутамола от 2,5 до 5 мг, иногда до 10 мг. Дозы тербуталина обычно в 2 раза выше, чем салбутамола. Дозы фенотерола ниже в 2–2,5 раза по сравнению с салбутамолом. В первый час терапии проводятся 3 ингаляции по 2,5–5 мг каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4–5 ч с оценкой ответа на ингаляцию через 10–15 мин. Наиболее частыми осложнениями терапии является триада симптомов: тахикардия, гипоксемия, гипокалиемия. Тахикардия не является противопоказанием для назначения симпатомиметиков. Гипоксемия значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому их назначение должно сопровождаться адекватной кислородотерапией. Глюкокортикоиды являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА и рассматриваются как обязательные препараты для терапии обострений БА. Ингаляционные ГКС оказывают быстрый клинический эффект за счет прямого действия на слизистую бронхов: сужения сосудов и снижения бронхиального кровотока, уменьшения экссудации плазмы и продукции мокроты, торможения миграции воспалительных клеток и выброса медиаторов. Антихолинергические препараты не являются препаратами первой линии при терапии обострения БА. Их использование в комбинации с β_2 -агонистами может быть эффектив-

но у больных рефрактерных к монотерапии β_2 -агонистами. Пик действия – через 30–60 мин, продолжительность действия – от 4 до 6 ч. При купировании обострения БА смена небулайзера на портативное устройство доставки, которое пациент в дальнейшем будет использовать в домашних условиях, должна быть проведена в условиях стационара под контролем ФВД (ОФВ₁ 75% от должного). Если пациент использует небулайзерную терапию в домашних условиях, ее длительность не должна превышать 3–4 дней. Затем пациент переходит на обычные средства портативной доставки базисной терапии.

Одним из триггеров, вызывающих разные по степени обострения БА, является ОРВИ. До 80% всех обострений БА имеют вирусную этиологию. Существует прямая связь обострений БА с ОРВИ, отмечается корреляция между сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализаций в связи с обострением БА [12]. Наиболее ярко отчетливая причинно-следственная связь между обострением БА и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) демонстрируется у детей, но это также характерно и для взрослых [8]. Инфекции дыхательных путей играют важную роль в патогенезе БА, ухудшая мукоцилиарный клиренс, нарушая нейрогенную регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов, приводя к повреждению эпителия дыхательных путей и повышению сосудистой проницаемости, усилению продукции IgE и т. д. [2]. Формирующаяся в результате этого гиперреактивность бронхов обуславливает развитие и обострение БА. Впрочем, респираторные вирусы вызывают обострение БА с помощью разных механизмов. Вирусные инфекции могут вызывать повреждение эпителия и провоцировать воспаление бронхиального дерева. Другим механизмом является выработка вирус-специфичных IgE-антител. Кроме того, показано, что вирусы могут потенцировать аллергический ответ на аллерген путем усиления высвобождения воспалительных медиаторов и стимуляции каскада воспалительных реакций, характерных для БА. В развитии обструкции бронхов существенна роль эпителия дыхательных путей [2, 8]. На фоне вирусной инфекции у больных БА обнаруживается снижение продукции бронходилатирующих факторов, обусловленное повреждением, десквамацией эпителия [3]. При ведении данных пациентов также нужно учитывать, что, помимо классических для обострения БА признаков, одним из ха-

Информация о препарате

ЛАЗОЛВАН® (Берингер Ингельхайм Фарма, Германия)

МНН: амброксола гидрохлорид

Формы выпуска: таблетки 30 мг, раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл, сироп 15 мг/5 мл; сироп 30 мг/5 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Амброксол обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием; стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и продукцию поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизосом из клеток Клара, снижает вязкость мокроты. Повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный транспорт мокроты. После приема внутрь терапевтический эффект наступает через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч (в зависимости от принятой дозы).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция – высокая, время достижения максимальной концентрации – 0,5–3 ч, связь с белками плазмы крови – 90%. Быстро распределяется в тканях, наибольшая концентрация достигается в легких. Период полувы-

ведения из плазмы составляет от 7 до 12 ч. Эффект кумуляции не наблюдается. Около 30% дозы после приема внутрь элиминируется посредством первичного метаболизма. Метаболизм – в печени путем конъюгации. Выводится в основном почками, 90% в виде нерастворимых метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей с выделением вязкой мокроты: острый и хронический бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь.

Разделы: Противопоказания, Беременность и период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Особые указания – см. в инструкции по применению.

бактерных признаков ОРВИ является нарушение слизообразования [1, 5]. Увеличение слизообразования сопровождается повышением вязкости мокроты и снижением антибактериальной и противовирусной активности бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина и лизоцима [12]. Обострение БА на фоне присоединения вирусной инфекции может протекать как в виде острого приступа, так и затяжного состояния бронхиальной обструкции. Лечение затяжного обострения БА на фоне ОРВИ соответствует общим принципам лечения обострения БА. Однако именно при затяжных вариантах обострения БА нередко ведущее значение приобретает лечение, направленное на снижение вязкости бронхиального секрета, обеспечение эффективного мукоцилиарного клиренса и адекватного дренажа бронхов. Нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к прогрессированию бактериальной инфекции. С этой целью эффективным является добавление к общему стандартному объему терапии, применяемой при обострении БА, муколитической терапии [10]. В связи со способностью подавлять высвобождение факторов воспаления из иммунных клеток, отсутствием провоцирования бронхоспазма, а также иммуномодулирующим эффектом амброксол (Лазолван®) является препаратом выбора при необходимости назначения отхаркивающих препаратов при БА [11]. Лазолван® является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим действием. Лазолван® стимулирует выработку сурфактанта (поверхностной пленки белковой природы, покрывающей эпителий дыхательных путей). Легочный сурфактант является антиателектазным фактором; он выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол и обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания. Кроме того, он защищает альвеолы от неблагоприятных факторов, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшению его «скольжения» по эпителию, способствует снижению вязкости слизи, повышает текучесть мокроты и облегчает ее выделение из дыхательных путей. В настоящее время доказано, что именно Лазолван® способен стимулировать выработку эндогенного сурфактанта, синтезируемого в альвеолярных клетках [13, 14]. Лазолван® также замедляет и распад сурфактанта. При этом уменьшаются проявления обструктивного синдрома вследствие обтурации дыхательных путей вязкой слизью [6]. Лазолван® усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарами медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α), усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность. Несомненным достоинством препарата является его способность подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток, что способствует, по-видимому, уменьшению бронхиальной гиперреактивности [5]. При присоединении бактериальной инфекции при одновременном назначении амброксола и некоторых антибиотиков (амоксиклав, цефуроксим, доксициклин, эритромицин) отмечено повышение концентрации последних в легочной ткани [4, 15]. Наличие различных лекарст-

венных форм Лазолвана® (таблетки, сироп двух видов – для детей и для взрослых, раствор для приема внутрь и ингаляций) позволяет использовать разные способы доставки препарата, для всех возрастных категорий, что является несомненным преимуществом препарата. При проведении небулайзерной терапии пациентам, страдающим БА, во избежание неспецифического раздражения дыхательных путей и их спазма перед ингаляцией Лазолвана® необходимо применять бронхолитики.

Следует отметить, респираторные инфекции являются основными факторами, ответственными не только за обострение БА, но и персистирование симптомов заболевания. Муколитическая терапия является важной составной частью комплекса терапевтических мероприятий у пациентов с затяжным течением БА на фоне респираторных заболеваний, так как эти препараты изменяют реологические свойства бронхиального секрета, улучшают мукоцилиарный транспорт, влияют на процесс слизообразования, облегчают отделение мокроты [4]. Несомненно, терапия муколитиками является симптоматической, ее назначение оправдано при совместном применении стандартной базисной терапии БА.

Литература

1. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей. Колор Ит Студио. 2008; 82.
2. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция. РМЖ, пульмонология, фтизиатрия. 1998; 6: 17.
3. Геппе Н. А. Комбинированная терапия бронхиальной обструкции у детей. Лечащий врач. 2009; 6.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких – особенности применения муколитиков. Трудный пациент. 2010; 10: 28–31.
5. Ермакова Н., Мизерницкий Ю.Л. Эффективность мукоурегуляторов в терапии острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Педиатрия (приложение Consilium Medicum). 2008; 2: 73–75.
6. Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2007; 9: 3.
7. Ребров А.П., зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского медицинского университета Лечение обострения бронхиальной астмы. <http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=1018>.
8. Царев С.В., Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме. РМЖ. 2009; 17: 2.
9. GINA. Global Strategy for Management and Prevention 2009.
10. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties. Pol Merkuriusz Lek. 2002 Mar; 12 (69): 248–52.
11. Lee C.S., Jang Y.Y., Song J.S. et al. Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of alpha1-antiproteinase and free radical production in activated phagocytic cells. Pharmacol Toxicol. 2002 Sep; 91 (3): 140–9.
12. Mallia P., Contoli M., Caramori G. et al. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. Curr Pharm Des. 2007; 13 (1): 73–97.
13. Su X., Wang L., Song Y., Bai C. Ambroxol inhibited proinflammatory cytokines, reduced lung inflammation and accelerated recovery from LPS-induced ALI. Intensive Care Med. 2004 Jan; 30 (1): 133–40.
14. Braga P.C. Antibiotic penetrability into bronchial mucus: Pharmacokinetics and Clinical considerations. Curr Therap Res. 1991; 49 (2): 300–27.
15. Wiemeyer J.C.M. Influence of ambroxol on broncho-pulmonary levels of antibiotics. Arzneimittel-forsch. Drug Res. 1981; 31 (1): 6: 974–6.