

Преимущества комбинированных бронхолитических препаратов в лечении острого бронхообструктивного синдрома

Г.Л. Юренев

Обструкция бронхов – это нарушение их проходимости для воздуха вследствие уменьшения внутреннего просвета. Клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС) являются одышка или удушье, ощущение стеснения или заложенности в грудной клетке, “свистящее” дыхание, кашель (сухой или малопродуктивный, нередко приступообразный). Во время физикального осмотра при выраженной бронхиальной обструкции обращает на себя внимание удлинение фазы выдоха, участие в акте дыхания вспомогательных мышц, вынужденное положение пациента (с фиксацией плечевого пояса, что облегчает работу дыхательной мускулатуры). В тяжелых случаях заметны диффузный цианоз, набухание шейных вен, одутловатость лица. При аускультации легких определяется жесткое дыхание, выслушиваются сухие хрипы, тональность которых (свистящие, жужжащие, басовые и т.д.) зависит от калибра бронхов, вовлеченных в патологический процесс. Бронхообструктивный синдром часто осложняется синдромом гиперинфляции (повышенного вздутия) легких. В таких случаях при аускультации дыхание ослабленное, при перкуссии над легкими выявляется коробочный звук. Главным признаком БОС при спирометрии служит снижение скоростных показателей, среди которых наибольшее значение имеют объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), индекс Тиффно (процентное отношение $ОФВ_1$ к жизненной емкости легких), пиковая скорость выдоха. Вторично снижаются и показатели легочных объемов, прежде всего форсированная жизненная емкость легких.

Бронхообструктивный синдром встречается при многих заболеваниях дыхательной системы, являясь либо их ведущим признаком, как, например, при бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземе легких (ЭЛ), обструктивном бронхолите, либо одним из возможных (хотя и не всегда облигатных) проявлений. Такая ситуация может иметь место при брон-

хоэктатической болезни, муковисцидозе, пневмонии, саркоидозе и туберкулезе легких (в том числе при посттуберкулезном пневмосклерозе), легочных микозах и паразитарных поражениях, карциноидном синдроме. Важно подчеркнуть, что БОС нередко развивается при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и осложняет острый бронхит. В ряде случаев БОС может быть сопутствующим клиническим фактором при пневмокониозах. Среди заболеваний, первоначально не связанных с поражением органов дыхания, но при которых тем не менее может возникнуть БОС, следует отметить застойную сердечную недостаточность и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

В основе развития БОС могут лежать различные патогенетические механизмы как обратимого характера (бронхоспазм, воспалительный отек слизистой оболочки и подслизистого слоя бронхиальной стенки, гиперсекреция вязкой слизи и мукоцилиарная недостаточность), так и необратимого. Среди последних следует отметить процессы ремоделирования бронхов, включая гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток, ангиогенез (появление новых сосудов в подслизистом слое), гипертрофию и гиперплазию слизистых желез, увеличение количества бокаловидных клеток со снижением числа клеток реснитчатого цилиндрического эпителия, разрастание соединительной ткани (перибронхиальный фиброз) с деформацией и облитерацией бронхиол. Важным необратимым механизмом обструкции при некоторых заболеваниях (ХОБЛ, ЭЛ, бронхолиты) является экспираторный коллапс мелких бронхов (“воздушная ловушка”). При слабости мембранозной части трахеи и главных бронхов развивается трахеобронхиальная дискинезия.

Практически при всех заболеваниях, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости, в патогенезе БОС можно найти признаки многих из указанных механизмов, однако, как правило, один из них является ведущим. Так, известно, что при БА основной механизм обструкции – бронхоспазм (спастическое сокращение гладкой мускулатуры бронхов), при хроническом бронхите и ХОБЛ – воспалительный отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи, а при ЭЛ – экспираторный коллапс мелких бронхов.

Важное клиническое значение имеет тот факт, что на механизмы обратимой обструкции можно оказывать ле-

Георгий Леонидович Юренев – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

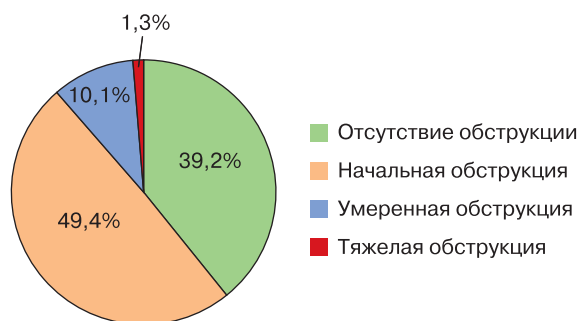


Рис. 1. Обструктивные нарушения при остром бронхите (n = 589).

чебное воздействие с использованием бронходилатирующих, муколитических и противовоспалительных препаратов, тогда как при необратимом сужении просвета бронхов стандартная медикаментозная терапия малоэффективна. Острая бронхиальная обструкция, как правило, является обратимой. **Причинами острого БОС в практике врача чаще всего служат БА, обострение ХОБЛ, ОРВИ и острый бронхит** (как самостоятельное заболевание или как осложнение ОРВИ).

При остром бронхите обструктивные нарушения выявляются довольно часто, по некоторым данным, более чем в 60% случаев, причем преобладают нарушения бронхиальной проходимости незначительной выраженности (рис. 1) [1–4]. Среди возбудителей ОРВИ, чаще всего вызывающих БОС, следует упомянуть респираторно-синцитиальный вирус (около половины всех случаев, особенно у детей), вирус парагриппа, реже – вирус гриппа и аденовирусы. Среди бактериальных возбудителей важную роль играет *Mycoplasma pneumoniae* [5].

Лечение БОС

При бронхиальной обструкции независимо от ее этиологии требуется назначение бронхорасширяющих средств, причем предпочтение отдается ингаляционному пути их введения. Преимуществами ингаляционной доставки лекарственных препаратов являются:

- поступление лекарственных веществ непосредственно в пораженный орган (бронхи);
- создание значительной концентрации препаратов в дыхательных путях;
- высокая скорость наступления эффекта;
- минимальное количество системных побочных эффектов;
- более широкое терапевтическое действие, чем у таблетированных форм.

Ингаляционное поступление лекарственных средств в организм обеспечивается с помощью дозированных аэрозольных или порошковых ингаляторов либо посредством небулайзеров. Характерной чертой последних является высокое содержание (более 80%) частиц оптимального размера (от 0,5 до 5,0 мкм) для проникновения в мелкие

бронхи, что позволяет быстро купировать бронхиальную обструкцию.

В плане бронхорасширяющего воздействия арсенал врача представлен средствами трех фармакологических групп: β_2 -агонистами, антихолинергическими препаратами (АХП) и метилксантинами. Несмотря на различия в механизмах действия, эффект всех бронходилататоров направлен на устранение спазма гладкой мускулатуры бронхов и облегчение поступления воздуха в легкие.

В каждой группе бронхолитиков есть препараты как короткого, так и длительного действия. Короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) являются сальбутамол и фенотерол (Беротек Н). Длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) – салметерол и формотерол. Антихолинергические препараты короткого действия – ипратропия бромид (Атровент), длительного действия – тиотропия бромид (Спирива). Метилксантиновым производным короткого действия является эуфиллин. Теофиллиновые препараты длительного действия – теопэк, теотард.

Важно отметить, что все препараты длительного действия используются для базисной терапии хронических бронхообструктивных заболеваний и значительно реже применяются для лечения острого БОС. В ряде случаев они даже противопоказаны из соображений лекарственной безопасности (при потребности пациентов с выраженной обструкцией в частом использовании бронходилататоров назначение препаратов длительного действия сопряжено с повышенным риском побочных эффектов, иногда тяжелых, связанных с передозировкой).

Метилксантины

Представители данной группы не являются средствами первого выбора для купирования приступов удушья [6, 7]. Положительные и отрицательные стороны этого класса препаратов представлены в табл. 1.

β_2 -агонисты короткого действия

Сальбутамол (вентолин, саламол и др.) и фенотерол (Беротек) действуют быстро и эффективно. Связываясь со своими специфическими рецепторами, расположенными в цитоплазматических мембранах гладкомышечных, тучных и других клеток, они стимулируют образование цАМФ из молекулы аденозинтрифосфата, что в дальнейшем способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, обеспечивая тем самым их расширение. Короткодействующие β_2 -агонисты усиливают мукоцилиарный клиренс, способствуют снижению сосудистой проницаемости и ограничивают высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Эти препараты обеспечивают быстрое купирование симптомов бронхиальной обструкции (начало действия через 1–3 мин). Аэрозольные ингаляторы, как сальбутамол, так и фенотерол, содержат по 100 мкг действующего вещества в одной дозе препарата (пациенты не должны принимать более 8 доз в сутки любого из них). К сожалению, КДБА не лишены и целого ряда побоч-

ных действий, особенно при превышении большим рекомендуемых дозировок. Так, при приеме этих лекарственных средств характерны кардиотоксические эффекты (тахикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, которое может быть предвестником внезапной смерти у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, повышение систолического артериального давления), тремор скелетной мускулатуры, нервозность, бессонница, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, гипергликемия, гипокалиемия, кратковременная гипоксемия (за счет ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений). В пожилом возрасте происходит снижение плотности β -адренорецепторов (т.е. их общего количества). При длительном применении β_2 -агонистов развивается снижение их чувствительности (тахифилаксия). Оба этих фактора могут провоцировать пациентов на бесконтрольное применение данных препаратов, что еще более увеличивает риск негативных последствий терапии. Важно подчеркнуть, что при значительной передозировке β_2 -агонистов они преодолевают свою селективность и начинают связываться с β_1 -рецепторами сердца, чем во многом обусловлен их кардиотоксический эффект [8–10].

Антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид ингибирует М-холинорецепторы бронхов. За счет снижения холинергического тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей происходит их расширение. К полезным свойствам АХП следует отнести также их способность блокировать рефлекторный бронхоспазм в ответ на вдыхание пациентом холодного воздуха и раздражающих веществ, уменьшать секрецию бронхиальной слизи без угнетения мукоцилиарного клиренса. Холинолитики в целом безопаснее β_2 -агонистов, поскольку они не обладают столь выраженным кардиотоксическим, в том числе аритмогенным, действием. При их применении отсутствуют возрастное снижение чувствительности холинорецепторов и тахифилаксия. В связи с этим у АХП нет дозозависимого влияния на смертность пожилых пациентов. Их использование не вызывает развития гипергликемии, гипокалиемии и временной гипоксемии. К недостаткам АХП следует отнести сравнительно медленное начало действия (в течение 30 мин). Побочные эффекты (сухость и горький вкус во рту) встречаются нечасто. Аэрозольные ингаляторы Атровент Н содержат 20 мкг действующего вещества в одной дозе. Максимальное количество ингаляций в сутки – 12. Антихолинергические препараты являются препаратами выбора при бронхоспазме, развившемся на фоне приема β -блокаторов.

При бронхиальной астме АХП могут служить альтернативой КДБА в случаях их неэффективности, плохой переносимости или развития существенных побочных эффектов вследствие их применения. Другими показаниями к назначению АХП являются признаки ваготонии у пациента (бледность кожи, бронхорея, потливость, гиперсалива-

Таблица 1. Преимущества и недостатки использования метилксантинов

Положительные факторы	Негативные факторы
- Бронхолитический эффект имеет особый механизм действия, отличный от механизмов β_2-агонистов и АХП (теофиллины ингибируют фосфодиэстеразу – фермент, разрушающий циклический аденозинмонофосфат (цАМФ); накопление цАМФ опосредует расслабление гладкой мускулатуры бронхов) - Полезные небронхолитические эффекты: – улучшение сокращения диафрагмы – усиление мукоцилиарного клиренса – положительное инотропное действие – умеренное диуретическое действие – снижение легочного сосудистого сопротивления – стимуляция центральной нервной системы – стимуляция дыхательного центра	- Являются относительно слабыми бронхолитиками - Потенциально токсичны (побочные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем) - Обладают малой терапевтической широтой (эффективная доза близка к токсической) - Невозможно использовать ингаляционно - Способны взаимодействовать со многими препаратами - Обладают слабым клиренсом у больных с патологией печени и хроническим легочным сердцем

ция, преимущественно проксимальная обструкция, брадикардия, гипотония, хорошая реакция на АХП), ночная БА (частая, хотя и не единственная причина этого – повышенный тонус блуждающего нерва). Холинолитики показаны также в случае обострения БА на фоне ОРВИ, поскольку вирусные инфекции вызывают холинергический дисбаланс, повреждая M_2 -холинорецепторы, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку ацетилхолина по мере его накопления в пресинаптической зоне.

Комбинации бронхолитиков

В клинической практике довольно часто возникают ситуации, когда одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения желаемого результата и возникает потребность в одновременном назначении нескольких бронхолитиков, обладающих разными механизмами действия и имеющих различные точки приложения. При сочетанном использовании лекарственных средств следует учитывать возможность взаимного усиления не только полезных фармакологических свойств, но также и нежелательных эффектов терапии. В частности, при одновременном назначении β_2 -агонистов и метилксантинов возможно потенцирование их кардиотоксического воздействия. Кроме того, как было указано выше, при лечении БОС предпочтение отдается ингаляционной терапии, что невозможно для теофиллинов. Поэтому наиболее оправданной, эффективной и безопасной является комбинация β_2 -агонистов с АХП. При таком сочетании улучшение функции легких и снижение риска госпитали-

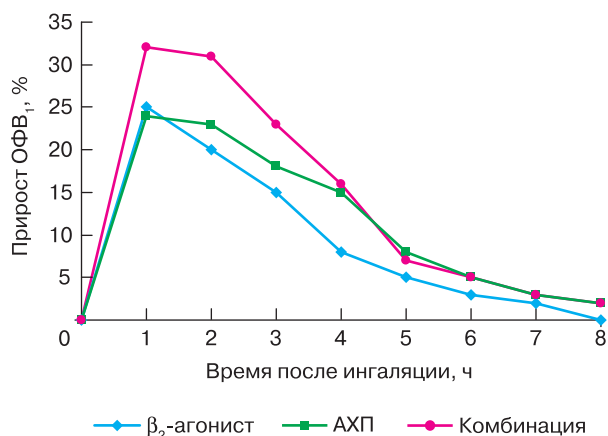


Рис. 2. Взаимно потенцирующий эффект бронхолитиков в отношении функции легких.

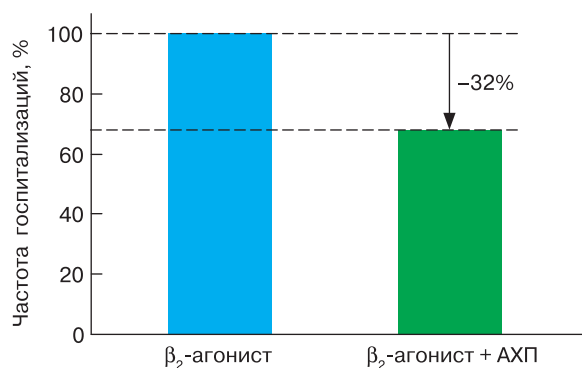


Рис. 3. Снижение риска госпитализации при использовании комбинации бронхолитиков.

зации выражены в большей мере, чем при использовании каждого компонента по отдельности. Взаимно потенцирующий эффект данных бронхолитиков в отношении функции легких был продемонстрирован во многих исследованиях (рис. 2) [11]. В крупном метаанализе (32 рандомизированных клинических исследования, включавших в общей сложности 3611 больных с обострением БА) было убедительно показано, что по сравнению с монотерапией КДБА при совместном использовании этих препаратов с АХП отмечается более высокий прирост функции легких – на 0,44 л по ОФВ₁ и снижение риска госпитализации на

32% (рис. 3) [12]. При этом было установлено, что чем сильнее у пациента выражена бронхиальная обструкция, тем выгоднее с клинической точки зрения назначать комбинацию КДБА с АХП.

Следует отметить, что плотность как адreno-рецепторов, так и холинорецепторов неоднородна на всем протяжении бронхиального дерева. Известно, что β₂-адренорецепторы локализованы преимущественно в дистальных дыхательных путях, в периферических отделах легких (90% всех адreno-рецепторов находятся в альвеолах), тогда как холинорецепторы расположены в основном в проксимальных отделах (в крупных бронхах). Таким образом, назначая совместно КДБА и АХП, мы не только влияем на два независимых компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но также действуем и на различные отделы дыхательных путей (проксимальные и дистальные).

Широко используемым комбинированным ингаляционным бронхолитиком является Беродуал Н. Его выраженный бронходилатирующий эффект обусловлен действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромидов. Причем Беродуал Н содержит практически столько же ипратропия, сколько и Атровент Н (21 мкг в одной дозе), тогда как доза фенотерола в комбинированном препарате вдвое меньше, чем в Беротеке Н (50 мкг вместо 100 мкг). Такой состав дает Беродуалу Н неоспоримые преимущества. Оба его компонента удачно дополняют друг друга (табл. 2).

Скорость наступления эффекта у Беродуала Н за счет присутствия фенотерола столь же высокая, как и у КДБА, а продолжительность действия благодаря ипратропию может быть даже больше. Наличие ипратропия в составе Беродуала Н позволяет в значительной мере преодолеть тахифилаксию при длительном приеме препарата. После ингаляции препарата терапевтический эффект отмечается через 3–5 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 6–8 ч. Максимально в сутки можно выполнять 8 ингаляций дозированного аэрозоля. Вдвое меньшая дозировка β₂-агониста по сравнению с монопрепаратами КДБА способствует существенному снижению риска нежелательных явлений и оставляет резервные возможности для усиления терапии. В частности, как Беродуал, так и Беротек выпускаются также в виде капель для небулайзерной терапии. При этом максимально разрешенная разовая доза Беродуала (80 капель) в 2 раза выше, чем для “чистого” β₂-агониста Беротека. При использовании Беродуала отмечается низкая вероятность фатальных кардиотоксических осложнений, в том числе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых пациентов и детей. Удобное применение (два бронхолитика в одном ингаляторе), а также экономическая выгода (стоимость комбинированного препарата ниже, чем суммарная стоимость двух отдельных лекарственных средств) существенно повышают комплаентность больных и их приверженность лечению.

Таблица 2. Свойства компонентов препарата Беродуал Н

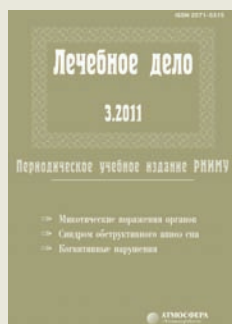
Свойства	КДБА фенотерол (50 мкг)	АХП ипратропия бромид (21 мкг)
Начало действия, мин	1–3	30
Продолжительность эффекта, ч	4–6	4–8
Гиперсекреция	Активация мукоцилиарного клиренса	Уменьшение выработки слизи
Тахифилаксия	Характерна	Отсутствует

Заключение

На наш взгляд, Беродуал является несомненным лидером среди лекарственных средств для купирования острого БОС, в том числе развивающегося у больных БА, ХОБЛ, а также во многих других клинических ситуациях. Для лечения обструкции, развившейся на фоне ОРВИ (как в случае острого бронхита, так и при обострении БА), использование Беродуала особенно желательно, поскольку он устраняет нарушения парасимпатической регуляции, возникающие вследствие дисфункции М-холинорецепторов. В формировании БОС могут принимать участие два отдела вегетативной нервной системы: симпатический и парасимпатический. Применение Беродуала перекрывает оба возможных патогенетических звена, повышая уверенность в успехе терапии. Являясь высокоэффективным и безопасным лекарственным средством, Беродуал показан для профилактики и симптоматического лечения заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся обратимой обструкцией, в том числе в большинстве случаев острого БОС.

Список литературы

1. Smucny J.J. et al. // J. Fam. Pract. 2001. V. 50. № 11. P. 945.
2. Aagaard E., Gonzales R. // Infect. Dis. Clin. North Am. 2004. V. 18. № 4. P. 919.
3. Wenzel R.P., Fowler A.A. 3rd. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. № 20. P. 2125.
4. Mannino D.M. et al. // MMWR Surveill. Summ. 2005. V. 51. P. 1.
5. Савельев Б.П. и др. // Мед. науч. и учеб.-метод. журн. 2001. № 5. С. 121.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М., 2009.
8. Spadari-Bratfisch R.C., dos Santos I.N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1148. P. 377.
9. Prévost A. et al. // Arzneimittelforschung. 1997. V. 47. № 1. P. 39.
10. Sturney S., Suntharalingam J. // Clin. Med. 2012. V. 12. № 2. P. 181.
11. Rodrigo G.J., Rodrigo C. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 6. P. 1862.
12. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. // Thorax. 2005. V. 60. № 9. P. 740.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610