

Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой

Н.А. Геппе, Л.С. Старостина, В.С. Малышев,
Т. Берая

Кафедра детских болезней
ММА им. И.М.Сеченова

Обструкция дыхательных путей у детей частое явление, начиная с первого года жизни. Существует спектр различных состояний манифестирующих рецидивирующими симптомами бронхиальной обструкции, в связи с этим диагностика бронхиальной обструкции у детей в возрасте 5 лет и младше представляет чрезвычайно сложную задачу. Большинство эпизодов бронхиальной обструкции возникает на фоне острых респираторных вирусных инфекций. В раннем возрасте выделяется транзиторное состояние бронхиальной обструкции, обусловленное анатомо-физиологическими особенностями на фоне респираторных вирусных инфекций, которое исчезает к 6 годам и не ведёт к бронхиальной астме (БА) в более позднем возрасте. Снижение лёгочной функции – главный фактор риска транзиторного обструктивного синдрома. У детей с семейной историей астмы и аллергии и наличием ранних аллергических проявлений чаще развивается персистирующий обструктивный синдром. Ранние проявления атопии, анатомо-физиологические особенности определяют отличия по клиническим проявлениям, особенностям течения, разном ответе на терапию, сопутствующим заболеваниям у детей разного возраста. Диагноз до 5 лет основывается в первую очередь на жалобах, данных анамнеза и осмотра. Высокая вероятность диагноза БА при наличии повторных эпизодов хрипов в грудной клетке (более 1 в мес), кашля или хрипов, вызванных физической нагрузкой, кашля по ночам в отсутствие вирусной инфекции. Главный определяющий фактор диагноза БА – это возникновение обструкции после воздействия других факторов, кроме простуды или респираторного заболевания, сочетание с ранними проявлениями атопии, отягощённой наследственностью БА или другими аллергическими проявлениями у родителей.

Чаще всего бронхиальную астму приходится дифференцировать с обструктивным бронхитом, имеющим много сходных клинических проявлений. Важно понять насколько обструктивный бронхит отличается от бронхиальной астмы по прогнозу и, если это разные заболевания, каковы должны быть подходы к терапии. Необходимость применения бронхолитической терапии для ликвидации бронхиальной обструкции не вызывает сомнений, вопрос касается противовоспалительной терапии. При бронхиальной астме противовоспалительная терапия занимает важнейшее место в плане профилактики обострений, менее ясно – насколько значима эта терапия может быть при обструктивном бронхите и какова её продолжительность.

Длительное наблюдение пациентов, у которых в детстве диагностировали обструктивный бронхит (ОБ), отличались по исходам от тех, у кого была диагностирована БА. К 35–40 годам у лиц, имевших ОБ в детстве, функция лёгких была нормальной и симптомы были менее значимые, в отличие от пациентов с БА, у которых была снижена лёгочная функция. С другой стороны, считают, что у молодых взрослых, имевших ОБ в детстве и нормальную функцию лёгких, при начале курения наблюдается более быстрое снижение лёгочной функции, чем в контрольной группе, и, если это снижение персистирует у этих субъектов также как у имевших БА в детстве, может развиваться обструктивное лёгочное заболевание в последующей жизни (С.А. Edwards с соавт., 2003)

Анализ рандомизированных исследований терапии обструкции у детей до 2 лет показывает, что комбинация ипратропиума бромида и β_2 -агонистов уменьшала необходимость в дополнительном лечении по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом, но не отличалась по сатурации кислорода [3]. Сходные данные получены и у взрослых пациентов (уровень доказательности А). У пациентов, получавших комбинированную терапию ипратропиума бромида и β_2 -агониста, по сравнению с плацебо улучшение клинических симптомов за 24 часа было значительно лучше.

В международных рекомендациях (GINA 2009 г.) отмечается, что использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата ипратропиума бромида сопровождается более низкой частотой госпитализации и более выраженным увеличением ПСВ и ОФВ₁, чем каждого препарата в отдельности (уровень доказательности В).

В России комбинированный препарат β_2 -агониста и антихолинергического препарата был рекомендован ещё в первой версии Национальной программы (1997 г.). За более чем 10-летний период комбинация β_2 -агониста и антихолинергического препарата ипратропиума бромида (Беродуал) прочно заняла свое место в терапии бронхиальной обструкции у детей. Компоненты препарата (ипратропиум бромид и фенотерол) имеют различные точки приложения. Ингаляционный β_2 -агонист быстрого действия (фенотерол) активирует сопряжённую с рецептором аденилатциклазу, что приводит к увеличению образования ц-АМФ, который стимулирует работу кальциевого насоса. В результате этого снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит дилатация бронхов. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, аллергенов и холодного воздуха. Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. Астматики имеют повышенный бронхоспастический ответ на холинергическое воздействие. Вирус гриппа селективно повреждает М₂-рецепторы больше чем М₁, что может объяснить БГР после вирусной инфекции. В норме симпатический тонус, особенно β -рецепторы, представляет главный баланс антагонистичный вагальному тонусу и снижающий вагусом вызванную бронхоконстрикцию.

Вероятно, что дефицит адренергического ответа отражается в повышении холинергического тонуса с увеличением мускариновых рецепторов. Возможный дефицит парасимпатической холинергической системы, влияющий на формирование БГР, связан с: увеличением активности холинергических рефлексов, стимуляцией эфферентных нервных потенциалов в результате воспаления, вагальной гиперреактивностью, повышенным выделением

ацетилхолина, гиперреактивностью гладкой мускулатуры, снижением или дисфункцией проективных M_2 -рецепторов.

У человека обнаружено 5 типов мускариновых рецепторов (только первые три найдены в лёгких). Стимуляция этих рецепторов ведёт к бронхиальной секреции и спазму гладкой мускулатуры и коррелирует с G белками. Ипратропия бромид (блокатор М-холинорецепторов) эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию желез, в т. ч. бронхиальных, потенцирует бронхолитическое действие и увеличивает его продолжительность. С другой стороны, ипратропия бромид не оказывает отрицательного действия на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Ипратропия бромид стимулирует мускариновые рецепторы с уменьшением внутриклеточной концентрации ц-ГМФ конкурентной ингибцией α -аденилатциклазы. Бронходилатирующий эффект проявляется на средних и крупных бронхах менее быстро, чем короткодействующих β_2 -адренергиков, через 15 мин после назначения с максимумом через 30 мин, но более длительно.

Отмечается, что это сочетание обеспечивает синергический эффект. Взаимодополняющее действие комбинации этих веществ в препарате таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов, а наличие различных форм доставки Беродуала как в виде раствора для небулайзера, так и дозированного аэрозольного ингалятора позволяет использовать его в различных возрастных группах, начиная с первого года жизни.

Для характеристики клинических проявлений бронхиальной астмы используется балльная оценка симптомов, учитывается частота ночных про-

буждений, выраженность одышки, такие симптомы как свистящее дыхание и хрипы в лёгких.

Обструкция бронхов проявляется у детей в виде мягких музыкальных, чаще всего свистящих хрипов, слышимых во время выдоха. Эти звуки выслушиваются и без стетоскопа. В норме дыхание ребёнка неслышимо без стетоскопа, так как скорость воздуха в дыхательных путях слишком низкая, чтобы вызвать слышимый звук. Когда дыхательные пути сужаются, скорость воздушного потока возрастает, возникает турбулентность, и появляются свистящие хрипы. Хрипы в высокочастотной части спектра характеризуют бронхиальную обструкцию, однако звуковые характеристики дыхания часто не выявляются при физикальном обследовании.

Интерес к частотно-амплитудным характеристикам дыхательной волны привёл к созданию в лаборатории МЭИ в 1976 году комплекса бронхофонографического диагностического автоматизированного (КБДА) и метода компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (В.С. Малышев, С.Ю. Каганов и соавт., регистрационный номер ФСР 2009/04789 от 22.04.2009 г.). С помощью КБФГ оценивается интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту (акустический компонент работы дыхания – АКРД). Принцип работы комплекса КБДА основан на фиксации и последующей оценке частотно-амплитудных характеристик дыхательных шумов, что позволяет визуализировать и объективно оценивать выраженность нарушений.

Сканирование респираторной волны производится в частотном диапазоне от 0,2 до 12,6 кГц. Выделяются три зоны частотного спектра: 0,2–1,2 (низкочастотный диапазон), > 1,2–5,0 (средние частоты), > 5,0 кГц (высокочастотный диапазон).

Информация о препарате

БЕРОДУАЛ (Берингер Ингельхайм, Германия)

Ипратропия бромид, Фенотерол

Р-р для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл, 20 мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма и, особенно, хроническая обструктивная болезнь лёгких (хронический обструктивный бронхит и эмфизема).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза должна подбираться индивидуально. Во время проведения терапии требуется медицинское наблюдение. Рекомендуются следующие дозы:

У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет:
Острые приступы бронхиальной астмы. При лёгких и умеренных приступах во многих случаях рекомендуется 1 мл (20 капель). В особенно тяжёлых случаях могут потребоваться более высокие дозы, до 2,5 мл (50 капель). В особо тяжёлых случаях возможно применение (при условии медицинского наблюдения) максимальной дозы, достигающей 4,0 мл (80 капель).

Курсовое и длительное лечение. При необходимости повторного применения для каждого введения используют 1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 8 мл. В случае умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентиляции лёгких рекомендуется доза, нижний уровень которой составляет 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте 6–12 лет:

Острые приступы бронхиальной астмы. Во многих случаях для быстрого купирования симптомов рекомендуется 0,5–1 мл (10–20 капель). В тяжёлых случаях могут потребоваться более высокие дозы, до 2 мл (40 капель). В особо тяжёлых случаях возможно применение (при условии медицинского наблюдения) максимальной дозы,

достигающей 3,0 мл (60 капель).

Курсовое и длительное лечение. При необходимости повторного применения используют для каждого введения 0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 4 мл. В случаях умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентиляции лёгких рекомендуемая доза – 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг):

Рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): около 25 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида на кг массы тела (на одну дозу) = до 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мл. Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы. Рекомендуемая доза должна разводиться физиологическим раствором до конечного объёма, составляющего 3–4 мл, и применяться (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор Беродуала для ингаляций не должен разводиться дистиллированной водой. Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением; остатки разведённого раствора следует уничтожать. Дозирование может зависеть от метода ингаляции и вида небулайзера. Длительность ингаляции может контролироваться по расходованию разведённого объёма.

При необходимости применение этой дозы препарата может повторяться с интервалами, составляющими не менее 4 часов.

Разделы: Фармакологическое действие, Противопоказания, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

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

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромида 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



Рег. номер: П N013312/01 от 14.08.2006

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-ingelheim.com



Boehringer
Ingelheim

Рис. 1. Бронхофонограмма в высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) у ребёнка 3 лет 7 мес с обострением БА (до (А) и после (Б) применения бронхолитика)

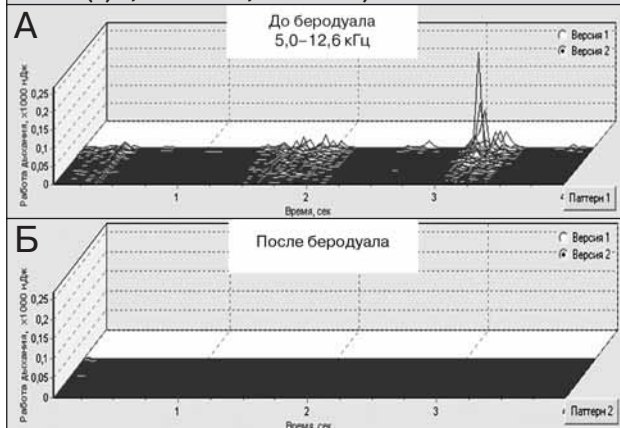
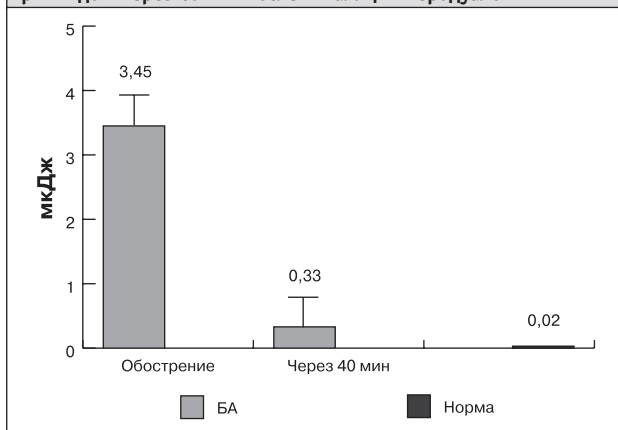


Рис. 2. АКРД в высокочастотном диапазоне (> 5,0–12,6 кГц) при БА до и через 40 мин после ингаляции Беродуалом



В клинике детских болезней ММА им И.М. Сеченова под нашим наблюдением находилось 240 пациентов: 160 детей с бронхиальной астмой и 80 детей с обструктивным бронхитом (71,7 % мальчики и 28,3 % девочки) в возрасте от 11 мес до 6,5 лет. Все дети получали ингаляционную терапию через небулайзер Пары ЮниорБой.

С целью диагностики нарушений проходимости дыхательных путей и решения вопроса об обратимости выявленной бронхообструкции мы проводили бронхофонографию с бронходилатационными пробами до и через 40 минут после ингаляции раствором Беродуала (ипратропия бромид + фенотерол гидробромид) через небулайзер.

По нашим данным, в высокочастотном диапазоне 5 кГц референтные значения АКРД составили в норме $\leq 0,2$ мкДж. В случае увеличения показателя более 0,2 мкДж изменения расценивались как скрытые вентиляционные нарушения и более 0,6 мкДж – как выраженные вентиляционные нарушения.

В период обострения бронхообструктивного синдрома обследованы 73,8 % больных. Пример паттерна дыхания у ребёнка с обострением бронхиальной астмы показывает уже визуально существенное улучшение на бронхофонограмме после ингаляции препаратом Беродуал (рис. 1А, Б). Анализ площади под кривыми в единицу времени в различных диапазонах показал значительное уменьшение показателей АКРД в высокочастотном диапазоне с $3,5 \pm 1,43$ до $0,33 \pm 0,31$ мкДж ($p < 0,05$), в среднечастотном – с $209,8 \pm 89,5$ до $14,5 \pm 25,8$ мкДж ($p < 0,05$), в низкочастотном диапазоне с $916,1 \pm 239,1$ до $141,45 \pm 181,9$ мкДж ($p < 0,05$) (рис. 2).

Через 40 минут после бронхолитического теста показатели АКРД у детей не достигают нормальных

Таблица. Показатели АКРД у детей с БА и ОБ в периоде клинической ремиссии

Образец	Диапазон частот, кГц			
	0,2–1,2	1,2–5,0	5,0–12,6	1,2–12,6
БА	$299,46 \pm 67,75$	$23,75 \pm 6,34$	$0,37 \pm 0,03$	$24,12 \pm 6,36$
ОБ	$241,08 \pm 168,17$	$42,35 \pm 17,09$	$0,41 \pm 0,11$	$42,77 \pm 17,13$
Норма БФГ	$4,37 \pm 1,97$	$0,67 \pm 0,34$	$0,03 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,34$

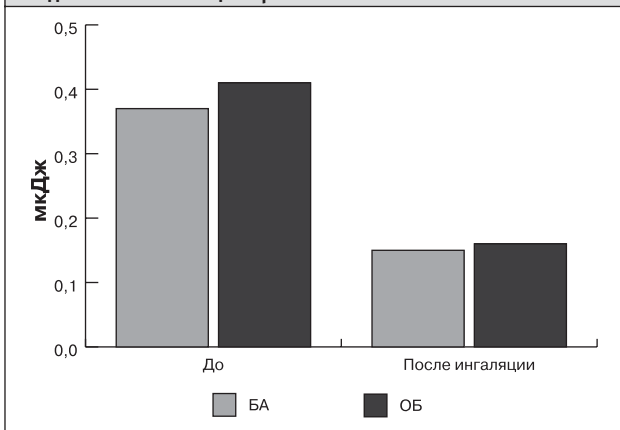
параметров, что свидетельствует о неполной обратимости обструкции у детей раннего возраста с БА, значимости наряду с бронхоконстрикцией таких составляющих воспаления, как отёк и повышенная продукция секрета.

Как правило, при возникновении бронхообструктивного синдрома наряду с Беродуалом в случаях выраженной обструкции в терапии используется ингаляционный кортикостероид будесонид (пульмикорт-суспензия, 0,25 мг 2 раза в день). Учитывая роль густого вязкого секрета в развитии и сохранении обструкции у детей раннего возраста, через 1–2 дня к Беродуалу может быть добавлен амброксол (раствор лазолвана 2 раза в день).

Действие амброксола является многокомпонентным. Он ускоряет транспорт слизи, усиливая физиологическую активность мерцательного эпителия, действует как муколитик и мукорегулятор – уменьшает количество и вязкость секрета, расщепляя связи между мукополисахаридами мокроты, стимулирует секреторные клетки бронхов, растворяет застойную мокроту. Важным свойством амброксола является его способность стимулировать продукцию сурфактанта, повышая его синтез, секрецию в альвеолярных пневмоцитах 2 типа, и тормозить его распад. Сурфактант облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол, участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт. Будучи одним из компонентов системы местной защиты лёгких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, также усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогая больному хорошо откашливаться. Амброксол частично снижает кашлевой рефлекс при непродуктивном кашле, играет важную роль в местном иммунитете. Амброксол активирует фагоциты непосредственно и через сурфактант, который обволакивает микроорганизм (фагоцит уничтожает микробы только в таком виде) и препятствует проникновению патогенных микроорганизмов в клетки эпителия лёгких. В процессе динамического наблюдения за состоянием детей и мониторингирования ФВД через 1 мес у 90,7 % детей состояние стабилизировалось, и показатели АКРД соответствовали норме.

Однако были выделены группы детей с БА и ОБ, у которых в состоянии клинической ремиссии показатели АКРД выходили за пределы референтных значений нормы, при этом самочувствие детей оставалось удовлетворительным, отсутствовали физиологические изменения (дистанционно и/или аускультативно выслушиваемые хрипы, удлинение фазы выдоха, объективные жалобы больного). При исследовании ФВД у детей в этих группах методом КБФГ выявлено, несмотря на отсутствие клинических проявлений, превышение показателей АКРД во всех диапазонах. После проведения пробы с бронхолитиком показатели снижались почти на 40 % (в группе больных БА с $0,37 \pm 0,03$ мкДж до $0,15 \pm 0,09$ мкДж, $p < 0,05$, и в группе больных ОБ с $0,41 \pm 0,11$ мкДж до $0,16 \pm 0,12$ мкДж, $p < 0,05$) (таблица, рис. 3).

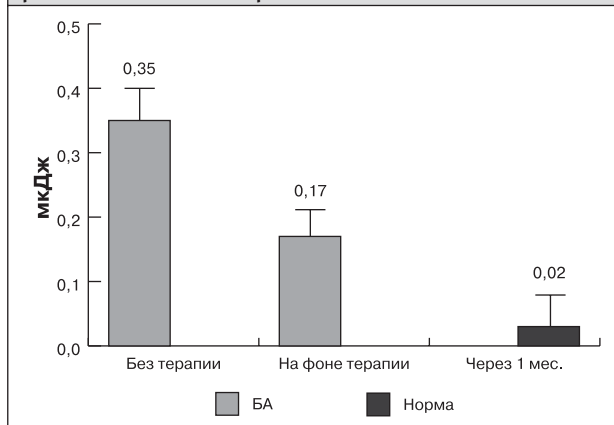
Рис. 3. Показатели АКРД в группах детей с БА и ОБ при скрытом БОС до и после ингаляции бронхолитиком



Воспаление при бронхиальной астме выявляется независимо от тяжести заболевания и выявляется у детей с первых лет жизни, т. е. на ранних стадиях заболевания. Показатели у детей, которые получали базисную противовоспалительную терапию, были существенно лучше как у детей с бронхиальной астмой, так и в группе детей с обструктивным бронхитом (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательного анализа течения заболевания и решения вопроса о курсе противовоспалительной терапии.

Таким образом, комбинированный бронхолитик ипратропиум бромид + фенотерол (Беродуал) даёт выраженный клинический эффект уже через 15 мин с дальнейшим улучшением клинических показателей, таких как уменьшение количества хрипов в лёгких, одышка, самочувствие ребёнка, а также и показателей функции дыхания у детей раннего возраста. Возможно использование Беродуала с ингаляционным кортикостероидом (будесонид) в одной ингаляции через небулайзер в

Рис. 4. Показатели АКРД через 1 мес в группе детей с БА, не получавших базисную терапию и на фоне противовоспалительной терапии



период обострения и в сочетании с амброксомом со 2–3-го дня обострения, что даёт более быстрое купирование брохообструкции в связи с улучшением бронхиальной проходимости из-за более быстрого отхождения мокроты, отхаркивающего эффекта препарата, ускоряющего мукоцилиарный клиренс, уменьшающего вязкость мокроты, а также не сопровождается побочными действиями или ухудшением состояния детей.

Литература

1. Геппе Н.А, Малышев В.С., Лисицин М.Н, Селиверстова Н.А. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002; 5: 33–38.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: 2008.
3. Everard M.L., Bara A., Kurian M., Elliott T.M., Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. ISSN 1464-780X Oxford.