

Коморбідність бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень: акцент на лікування загострення

У квітні в Києві відбулася VII Науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень». У рамках заходу були розглянуті основні питання діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), особливу увагу приділено лікуванню його загострення. Конференцію відвідали не тільки пульмонологи, а й терапевти та сімейні лікарі з усієї України. Клініцисти мали можливість не лише прослухати унікальні лекції, а й поставити питання провідним вітчизняним фахівцям. Коморбідність бронхіальної астми (БА) та ХОЗЛ стала темою доповіді доцента кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидата медичних наук Людмили Володимирівни Юдіної.

— У 2014 р. з'явилося нове поняття — «астма-ХОЗЛ перехресний синдром» (АХПС). Він характеризується стійким обмеженням проходження повітряного потоку з деякими ознаками, характерними для БА, та певними ознаками, які зазвичай спостерігаються при ХОЗЛ (табл. 1), тобто проявляється поєднанням в одного пацієнта ознак БА та ХОЗЛ.

Фактори ризику розвитку АХПС при БА:

- похилий вік;
- поліморбідність;
- тривала наявність БА та поганий контроль захворювання;
- виражене ремоделювання дихальних шляхів, низька зворотність обструкції;
- нейтрофільний характер запалення;
- швидке зниження об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$);
- підвищена варіабельність симптомів;

- гіперреактивність бронхів, у тому числі безсимптомна;
- еозинофільний характер запалення;
- наявність atopії в сімейному й особистому анамнезі.

Наявність у пацієнта понад 3 ознак, характерних як для БА, так і для ХОЗЛ, дає можливість із високим ступенем ймовірності підозрювати АХПС.

У патогенезі ХОЗЛ провідним є запалення та ремоделювання бронхіол, що разом із деструкцією паренхіми призводить до обструкції дихальних шляхів. При ХОЗЛ у бронхах, крім бронхосекреції та бронхоспазму, відбувається розростання сполучної тканини. У відповідь на це виникає центрилобулярна емфізема, а потім — і панацінарна, тобто розвиваються значні зміни, справлятися з якими доволі складно. При БА також виникає запалення бронхів, але

це відбувається під дією різних тригерних факторів.

Дія тригерів (алергени, фізичне навантаження, холодне повітря тощо) та зовнішніх і внутрішніх чинників (генетичні фактори, забруднене довкілля, вірусні інфекції) веде до розвитку запального процесу. Запалення, у свою чергу, викликає гіперреактивність бронхів і бронхообструкцію, унаслідок чого виникають симптоми, типові для БА (GINA, 2016).

Що об'єднує БА і ХОЗЛ? Насамперед це бронхообструктивний синдром (БОС), тобто порушення прохідності бронхів, спричинене опором дихальних шляхів при форсованому видиху. Він є тим «запрограмованим» біологічним механізмом, який запобігає проникненню шкідливих речовин у дихальні шляхи.

Морфологічний субстрат, який лежить в основі БА та ХОЗЛ, є різним. Так, при першому захворюванні виникає хронічне алергічне запалення з переважанням в інфільтрації еозинофілів. При ХОЗЛ наявне хронічне нейтрофільне запалення з переважанням лімфоцитарної інфільтрації на пізніх стадіях захворювання.

Ознаки БОС при АХПС:

- зниження $ОФВ_1$ при стабільному стані БА (контрольовані симптоми, мала варіабельність пікової швидкості видиху — ПШВ);
- прогресування дихальної недостатності;
- зниження ефективності кортикостероїдів порівняно з попереднім застосуванням;
- зниження переносимості фізичних навантажень.

В основі БОС лежить спазм, набряк, запалення та гіперсекреція. Все це відбувається на тлі ремоделювання дихальних шляхів. Лікувати БОС за наявності АХПС доволі складно.

Які ж препарати ефективні у разі виникнення БОС? Насамперед це β_2 -агоністи короткої дії, які характеризуються здатністю розширювати бронхи.

До β_2 -агоністів належить салбутамол. Завдяки доведеній ефективності салбутамол входить в українські та міжнародні стандарти надання невідкладної допомоги пацієнтам із БА та ХОЗЛ.

В Україні салбутамол випускається під торговою назвою Небутамол® (виробництва ТОВ «Юрія-фарм», Україна) у формі готового розчину



Л.В. Юдіна

для небулайзера в монодозових контейнерах по 2 мг/2,0 мл. Така доза забезпечує оптимальний лікувальний ефект, а ймовірність передозування є мінімальною.

Для надання невідкладної допомоги при БА також можуть використовуватися комбіновані бронхолітичні препарати та магнію сульфат (до 1 мл 25% розчину магнію сульфату додають 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду).

У разі ХОЗЛ препаратами першої лінії симптоматичної терапії не лише загострень, а й стабільного стану є інгаляційні бронходилататори (Княжевська Н.П., 2014).

Сальбутамол починає діяти уже через 4-5 хв, а його ефекти зберігаються до 4-6 годин. Сальбутамол (Небутамол®) завдяки високій ефективності, швидкому початку дії та хорошій переносимості є найбільш часто використовуваним короткодіючим β_2 -агоністом у всьому світі (Rodrigo G.J., 2004). За своєю клінічною ефективністю Небутамол® та оригінальний сальбутамол є зіставними. При дослідженні на імпакторі було виявлено, що розподіл часточок у препараті Небутамол® та в оригінальному сальбутамолі є однаковим (табл. 2).

Незважаючи на те що Небутамол® має зіставну з оригінальним салбутамолом клінічну ефективність, його синтез відбувається без включення сірчаної кислоти як допоміжної речовини. Небутамол® слід використовувати в компресорному небулайзері, оскільки в разі застосування ультразвукового небулайзера можливе руйнування молекул препарату.

Неодноразово наголошувалося, що основу БА та ХОЗЛ становить запалення. Один із найавторитетніших дослідників у галузі пульмонології, Пітер Барнс, зазначив, що лікувати хворих на БА без застосування протизапальних засобів — те саме, що наносити фарбу на іржу. У зв'язку з цим у лікуванні БОС необхідно використовувати інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), які відзначаються найсильнішим протизапальним ефектом (табл. 3).

Таблиця 1. Астма та ХОЗЛ: спільне та відмінне

Показники	Астма	ХОЗЛ
	Вік дебюту до 20 років	Вік дебюту після 40 років
Характер симптомів	Змінюються за хвилини, години, дні. Посилюються вночі, рано-вранці, при фізичному навантаженні, контакті з тригерами	Симптоми персистують, спостерігаються вдень і при фізичному навантаженні. Кашель із мокротинням, який виникає вранці, перебіг задишки
Функція зовнішнього дихання	Варіабельний $ОФВ_1$	Персистуючий $ОФВ_1$. Індекс Тіффно ($ОФВ_1$ / функціональна життєва ємність легень) після введення бронхолітика $<0,7$
Анамнез	Раніше діагностовані БА чи алергічне захворювання; обтяжений сімейний анамнез щодо БА чи алергічних захворювань	Раніше діагностовані хронічний бронхіт, пневмосклероз, емфізема; наявні такі фактори ризику, як куріння, дія поллютантів, шкідливі умови праці
Перебіг захворювання	Симптоми варіюють сезонно; можливе спонтанне покращання стану; хороша відповідь на застосування бронхолітиків короткої дії	Симптоми поступово посилюються; помірна відповідь на введення бронхолітиків короткої дії
Рентгенографія органів грудної клітки	Зазвичай норма	Ознаки емфіземи

Таблиця 2. Порівняльні характеристики препарату Небутамол® та оригінального салбутамолу

Препарат	Середній масовий діаметр частинок (MMAD)	Гетеродисперсність системи	Частка (%) маси аерозолію часток з аеродинамічним діаметром <5 мкм
Небутамол®	5,00 μm	2,16	77,6
Салбутамол	4,99 μm	2,35	77,8

Таблиця 3. Ефекти ГКС (адаптовано з G.J. Rodrigo, 2004)		
Характеристика	ГКС системної дії	Інгаляційні ГКС
Ефект	Системний протизапальний	Топічний
Настання ефекту	Відтерміноване (≥6 год)	Раннє (≤3 год)
Механізм	Геномний (завдяки синтезу нових протеїнів)	Вазоконстрикція судин слизової оболонки бронхів, покращення кровотоку, зменшення набряку слизової оболонки

Відомо, що інгаляційні ГКС більш ефективні та безпечні, ніж системні, причому лікувальний ефект настає швидше. Використання такого інгаляційного ГКС, як флутиказону пропіонат, дає змогу забезпечити швидку бронходилатацию в пацієнтів із найтяжчим загостренням БА (Rodrigo G.J., 2005).

Флутиказону пропіонат починає діяти вже через добу, а його максимальний ефект спостерігається через 4-7 днів. Варто зазначити, що флутиказону пропіонат у дозі 2000 мкг/добу не впливає на рівень кортизолу в крові. У більшості випадків цей препарат призначають 2 рази на добу.

Флутиказон чинить сильну протизапальну дію, має високу спорідненість до ГКС-рецепторів, а тому його ефективність вища за таку будесоніду. Результати низки контрольованих досліджень із високим рівнем доказовості продемонстрували, що ефективність терапії тяжких загострень БА небулізованим флутиказону пропіонатом (2-4 мг/добу) порівнянна з такою системними ГКС за впливом на функціональні параметри (ПШВ, ОФВ₁, насичення крові О₂, парціальний тиск О₂), а за впливом на клінічні показники і ризиком розвитку побічних ефектів переважає їх (Солдатченко С.С., Донич С.Г., Ігнатонис І.П.).

За відсутності ефекту від традиційної терапії доцільно використовувати препарати, які одночасно впливають на запалення та бронхоспазм – інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) неселективної дії. Основним препаратом цієї групи є теофілін.

ФДЕ – це група ферментів, яка забезпечує розщеплення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в присутності іонів магнію до аденозинмонофосфату. Інгібітори ФДЕ дають можливість цАМФ накопичитися в клітині та надати необхідний біологічний ефект, який у результаті виявиться лікувальним (Толох О.С., 2018).

Виділяють 3 ізоферменти ФДЕ: ФДЕ-3, ФДЕ-4 та ФДЕ-5. ФДЕ-3 та ФДЕ-5 містяться в багатьох тканинах та клітинах, їх пригнічення призводить до бронхолітичного ефекту. Ізоферменти ФДЕ-4 виробляються всіма імунними та протизапальними клітинами, які задіяні в патогенезі БА та ХОЗЛ. Пригнічення ФДЕ-4 зумовлює протизапальний ефект (Толох О.С.).

Для повноцінної «роботи» інгібіторів ФДЕ в плазмі крові пацієнтів із БА та ХОЗЛ має бути нормальний рівень мікроелементів, необхідних для утворення АТФ і цАМФ. Для пацієнтів із БА та ХОЗЛ характерний дефіцит калію та магнію через наявність гіпоксемії. Крім цього, при тривалому прийомі β₂-агоністів короткої дії та інгаляційних ГКС розвивається електролітний дисбаланс. Тому терапевтичний підхід при загостренні БА та ХОЗЛ в умовах

стаціонару потребує не лише усунення бронхоспазму та запалення, а й відновлення електролітного балансу. З цією метою призначають препарат Деркаст® – готовий розчин інгібітора

ФДЕ, який містить збалансований вміст есенціальних мікроелементів К⁺ та Mg²⁺ у плазмовій концентрації. Завдяки зручності використання та високій ефективності Деркаст® є препаратом вибору в лікуванні пацієнтів із БОС, резистентного до терапії препаратами першої лінії.

Для купірування загострення АХПС препаратами вибору є β₂-агоністи короткої дії (сальбутамол – Небутамол®) та протизапальні препарати (інгаляційні ГКС – флутиказону пропіонат – Небуфлюзон®). Застосування цих лікарських засобів за допомогою небулайзера дає можливість забезпечити кращий

лікувальний ефект і досягти потрібної концентрації лікарської речовини в респіраторному тракті без розвитку побічних реакцій.

За відсутності ефекту від препаратів першої лінії внаслідок десенситизації рецепторів доцільно використовувати препарати, що впливають як на запалення, так і на бронхоспазм, – інгібітори ФДЕ неселективної дії. Препарат Деркаст®, який містить крім теофіліну іони калію та магнію рекомендовано застосовувати як препарат другої лінії при лікуванні БОС на госпітальному етапі.

Підготував Валерій Палько



АДРЕСНА ДОСТАВКА ЛІКІВ при респіраторній патології

Ulaizer™ Home
A Breath of Life

– УСУНЕННЯ БРОНХОСПАЗМУ
ВЖЕ НА 4-5 ХВИЛИНІ!

– ПОТУЖНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ
НЕБУЛІЗОВАНОГО ГОРМОНУ

Небулайзер компресорний
Юлайзер™ Home
З ЮЛАЙЗЕР™ ЛІКІ
ДІЮТЬ ТАМ, ДЕ ТРЕБА!

Коротка інформація щодо використання НЕБУТАМОЛ®. Склад: діюча речовина – сальбутамол; 1 контейнер містить 2,0 мг або 2,5 мг сальбутамолу сульфату в перерахунку на сальбутамол. Показання. Препарат показаний для усунення нападів бронхіальної астми, а також для лікування хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень. Протипоказання. Гіперчутливість в анамнезі до компонентів препарату. Не застосовується при загрозі викидня. Побічні реакції: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, бронхоспазм; артеріальна гіпотензія і колапс, рідко – гіпокаліємія, часто – тремор, головний біль, дуже рідко – гіперактивність, дуже рідко – порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків, суправентрикулярна та екстрасистоля, периферична вазодилатація, частота не визначена – ішемія міокарда, дуже рідко – парадоксальний бронхоспазм. Передозування: зміни, що минують, фармакологічно індуковані бета-агоністами (наприклад, тахікардія, тремор, головний біль, гіпокаліємія). Лікування: припинення прийому сальбутамолу і початок відповідної симптоматичної терапії (призначення кардіоселективних бета-блокаторів для лікування пацієнтів з серцевою симптоматикою). РС UA/12488/01/01

Коротка інформація щодо використання НЕБУФЛЮЗОН®. Склад: діюча речовина: флутиказону пропіонат; 1 мл суспензії містить флутиказону пропіоната 1 мг. Показання. Дорослі і діти старше 16 років: профілактичне застосування при тяжкого ступеня астмі (хворі, які потребують високих доз інгаляційних або пероральних кортикостероїдів), лікування загострень астми. Діти у віці від 4 до 16 років: Лікування загострень астми. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі. Побічні реакції: кандидоз порожнини рота і глотки; дуже рідко ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та / або бронхоспазм) та анафілактичні реакції; дуже рідко синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток, катаракта і глаукома; дуже рідко гіперлікемія. РС UA/12542/01/01

Сертифікат Юлайзер™ №PR.291-17. Дійсний до 27 липня 2022 р.

Цей матеріал призначений тільки для медичних спеціалістів та для поширення під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати продукцію з метою, що відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з повним текстом інструкції до виробу медичного призначення або лікарського засобу.

ЮРІЯ-ФАРМ
03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +380 (44) 275-01-08,
275-92-42
www.uf.ua www.ulaizer.com