

Что нового в лечении ХОЗЛ и БА? Современные стр



Лекции одного из ведущих отечественных специалистов в области пульмонологии, доцента кафедры торакальной хирургии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Людмилы Владимировны Юдиной всегда вызывают огромный интерес у врачей разных специальностей. Не стал исключением и мастер-класс, который состоялся 16 мая на базе Киевской городской клинической больницы № 17 при поддержке компании «Берингер Ингельхайм». В рамках мастер-класса Л.В. Юдина представила обновленные рекомендации GOLD (2011) по ведению пациентов с ХОЗЛ, а также осветила проблему выбора бронхолитика при сезонных обострениях бронхиальной астмы (БА).

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из наиболее значимых медицинских проблем в мире, и с каждым годом количество таких больных увеличивается. В то же время постоянно ведется поиск возможностей улучшить качество лечения пациентов с ХОЗЛ.

— В обновленных рекомендациях GOLD (2011) в первую очередь привлекает внимание уточненное определение ХОЗЛ — «заболевание, которое характеризуется стойким ограничением скорости воздушного потока, быстро прогрессирует и ассоциируется с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов». Обострения и коморбидные состояния вносят существенный вклад в тяжесть заболевания, при этом ХОЗЛ обычно можно предотвратить и эффективно лечить.

Для определения стратегии лечения в руководстве также предлагаются новые указания по оценке:

- **симптомов** (используются оценочный тест CAT — COPD Assessment Test — и модифицированный опросник MRS для оценки тяжести одышки, общего состояния здоровья и определения риска смерти). Необходимо обратить внимание, что при ХОЗЛ:

- хронический кашель отмечается в течение дня или возникает периодически;
- кашель в основном наблюдается только в дневное время и реже ночью;
- исчезновение кашля при ХОЗЛ считается неблагоприятным признаком;
- количество продуцируемой мокроты в начале заболевания незначительное, но в последующем увеличивается;
- мокрота имеет слизистый характер и выделяется преимущественно в утренние часы;
- одышка возникает и усиливается при вдыхании холодного воздуха и прекращается в теплом помещении, усиливается при физической нагрузке и во время респираторных инфекций;
- одышка сопровождается ощущением нехватки воздуха (затруднен выдох);
- в дыхании принимает участие вспомогательная мускулатура;

- одышка при ХОЗЛ в отличие от сердечной недостаточности не зависит от положения больного;
- часто отсутствует тахипноэ, характерное для одышки при сердечно-сосудистых патологиях;
- одышка является персистирующей (ежедневной) и усиливается со временем;
- **степени обструкции** с помощью спирометрии:
 - GOLD 1 — легкая степень (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — $ОФВ_1$ — $\geq 80\%$ от должного);
 - GOLD 2 — среднетяжелая ($ОФВ_1$ 50-79% от должного);
 - GOLD 3 — тяжелая ($ОФВ_1$ 30-49% от должного);
 - GOLD 4 — очень тяжелая ($ОФВ_1$ $< 30\%$ от должного);
- **риска обострений** (два или более обострения в год, а также $ОФВ_1$ $< 50\%$ от должного являются показателями высокого риска обострений);
- **сопутствующих заболеваний**. Комплексная оценка ХОЗЛ осуществляется с учетом всех показателей (табл.).

Таблица. Комплексная оценка ХОЗЛ

В	Д
Много симптомов, низкий риск	Много симптомов, высокий риск
А	С
Мало симптомов, низкий риск	Мало симптомов, высокий риск

При оценке 0-1 балл по MRS или < 10 баллов по CAT у пациента диагностируют мало симптомов и его относят к группе А или С; при выявлении ≥ 2 баллов по MRS или ≥ 10 по CAT считают, что у больного много симптомов, и его относят к группе В или D.

При наличии у пациента ХОЗЛ 1 или 2 стадии по GOLD, а также только 0 или 1 обострения в год риск определяют как низкий (А или В). Если у больного отмечается 3 или 4 стадия по GOLD или ≥ 2 обострений в год, его относят к высокому риску (С или D).

Таким образом, у пациента может быть диагностировано много различных симптомов, однако он будет относиться к категории низкого риска, равно как и наоборот: даже при наличии небольшого количества симптомов больной может входить в группу высокого риска (табл.).

БА — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое по сравнению с ХОЗЛ является относительно неопасной патологией, поскольку ее симптомы с помощью правильно подобранной базисной терапии могут быть полностью купированы, что позволяет пациенту вести активный образ жизни и даже заниматься профессиональным спортом. Пыльцевая БА обычно возникает в период цветения некоторых растений, в связи с чем обострения, вызванные пылью трав, имеют четкий сезонный характер и зависят от погоды и места пребывания больного. Так, учащение приступов пыльцевой БА чаще наблюдается в сухие ветреные дни (в периоды максимальной концентрации пыльцы в воздухе), как правило, на улице, в загородной зоне. Попадание пыльцевых аллергенов в дыхательные пути сопровождается выделением медиаторов воспаления (тучных клеток, IgE, эозинофилов), которые стимулируют нервные окончания как симпатической, так и парасимпатической нервной системы, что приводит к развитию бронхоспазма, гиперсекреции, отека слизистой и повреждения эпителия бронхов. Таким образом, бронхоспазм — защитный рефлекс бронхов, который реализуется нервно-рефлекторным путем: раздражение нервных окончаний в слизистой оболочке вызывает их возбуждение, которое передается по афферентным (чувствительным) волокнам блуждающего нерва (n. vagus) в центр, а затем по эфферентным (двигательным) волокнам n. vagus к их окончаниям в гладкой мускулатуре бронхов, что приводит к гиперпродукции ацетилхолина, который активизирует M_3 -рецепторы на мышечной стенке бронхов и вызывает их констрикцию. При наличии сильного раздражителя бронхоспазм сопровождается также выделением значительного количества бронхиального секрета. Указанные нарушения проявляются увеличением частоты дыхания, появлением кашля, свистящего дыхания, ощущения сдавления в груди, снижением функции внешнего дыхания и приступов бронхообструкции, частоты которых зависят от тяжести заболевания и объема терапии. К сожалению, вышеуказанный механизм развития не позволяет эффективно купировать бронхоспазм при помощи монотерапии β_2 -агонистами, а антихолинергические препараты практически лишены противовоспалительной активности при БА; поэтому сегодня общепринятая стратегия

лечения БА предполагает в первую очередь раннее применение противовоспалительной терапии (кортикостероидов), быстродействующих бронходилататоров (препаратов скорой помощи) и кислородотерапии. К препаратам скорой помощи относятся ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол), ингаляционные антихолинергические средства (ипратропия бромид), короткодействующие пероральные β_2 -агонисты.

Какие же препараты в качестве скорой помощи следует предпочесть у пациентов, постоянно принимающих бронходилататоры длительного действия? В ряде исследований было доказано, что эффективность сальбутамола на фоне приема бронходилататоров длительного действия существенно снижается, в то время как эффективность ингаляций холинолитика ипратропия не изменяется (К.А. Зыков, 2010; S. Haneu, 2007). Таким образом, в качестве средств скорой помощи у пациентов, принимающих бронходилататоры длительного действия, целесообразно использовать в первую очередь препараты, содержащие ипратропия бромид (Беродуал). В рекомендациях GINA (2011) отмечено, что использование нескольких лекарственных средств в стандартной комбинации, в частности небулизированных β_2 -агонистов короткого действия с ипратропием (Беродуал Н), позволяет достичь более выраженной бронходилатации, чем применение каждого препарата в отдельности (уровень доказательств В), снизить частоту госпитализаций (уровень доказательств А), улучшить функциональные показатели внешнего дыхания (уровень доказательств В), причем эта комбинация должна использоваться до назначения метилксантинов. Такие же данные указаны и в педиатрических рекомендациях (уровень доказательств А).

В чем же особенности применения Беродуала Н в качестве препарата скорой помощи при БА? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить данные физиологии периферической нервной системы. В норме симпатический и парасимпатический тонус пребывают в балансе: симпатическая нервная система (в частности, β -рецепторы) обеспечивает бронходилатацию и снижение секреции, а парасимпатическая (M_3 -холинорецепторы) действует антагонистически и отвечает за увеличение секреции и бронхоконстрикцию. Таким образом, чрезмерная стимуляция блуждающего нерва приводит к активации холинергических рецепторов (в результате чего происходят пролиферация фибробластов и избыточное образование коллагена), изменению синтеза оксида азота, изменению структуры и функции железистого аппарата и гладкой мускулатуры бронхов, гиперреактивности дыхательных путей, развитию

ные стратегии ведения пациентов с легочной патологией

бронхоконстрикции у больных БА и ХОЗЛ, индуцированию воспаления в дыхательных путях. С учетом этого использование холинолитиков позволяет уменьшить негативное влияние холинэргической стимуляции на дыхательные пути: обеспечить бронходилатацию, уменьшить секрецию слизи, прямо или опосредованно снизить реакцию воспаления, предупредить аллергениндуцированный ответ гладкой мускулатуры бронхов. Вместе с тем холинолитики не оказывают негативного влияния на мукоцилиарный клиренс и не способствуют задержке слизи в бронхиальном дереве (F. Buehling et al., 2004).

Блокатор М₃-холинорецепторов ипратропия бромид при ингаляционном введении устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, при этом наступление бронходилатации обусловлено, главным образом, местным, а не системным антихолинэргическим действием. В связи с этим ингаляция ипратропия бромида не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Помимо основного (бронходилатирующего) эффекта, М-холинолитик также способствует снижению чувствительности кашлевых рецепторов и уменьшению потребления кислорода дыхательными мышцами (Л.В. Юдина, 2007; О.А. Цветкова, 2011). Механизм влияния β₂-агониста короткого действия фенотерола связан с активацией аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего работу кальциевого насоса; в результате происходит снижение концентрации кальция в миофибриллах и достижение бронходилатации. Комбинированный препарат Беродуал Н эффективен даже при недостаточном действии любого из его компонентов (A.S. Rebeck, 1987). Выраженная бронходилатация достигается при использовании вдвое меньшей, чем при монотерапии, дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность осложнений и позволяет назначать этот препарат даже пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Важно, что действие каждого из компонентов Беродуала Н направлено на разные отделы бронхов: фенотерол проявляет активность преимущественно в дистальных отделах, а ипратропий действует в проксимальных отделах бронхов, что позволяет достичь выраженной бронходилатации всех отделов бронхиального дерева. Сочетание двух разных по действию веществ (охватывающих разные звенья патогенеза заболевания) в одном ингаляторе позволяет достичь лучшей приверженности пациентов к терапии, а также лучшего профиля безопасности и фармакоэкономического соотношения.

Помимо дозирующего аэрозольного ингалятора, Беродуал Н сегодня существует также в виде раствора для небулайзера. Принцип действия небулайзера основан на превращении жидкого лекарственного препарата в полидисперсный аэрозоль, в котором лекарство содержится в виде частиц диаметром 1-5 мкм. Учитывая, что частицы размером >10 мкм осаждаются в ротоглотке, от 5 до 10 мкм — в глотке, трахее и гортани, от 1 до 5 мкм — в нижних дыхательных

путях, от 0,5 до 1 мкм — в альвеолах, а <0,5 мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в дыхательных путях и свободно выходят с выдохом, именно небулайзерное распыление лекарственного средства является оптимальным для максимального его проникновения в дыхательные пути. При таком способе введения существенно улучшается проникновение действующего вещества и сокращается расход препарата, при этом хороший эффект, как правило, достигается с использованием меньших доз лекарственного средства.

Преимуществами ингаляционной терапии через небулайзер являются:

- возможность доставки как большой, так и минимальной дозы препарата;
- непрерывная подача мелкодисперсного аэрозоля;
- отсутствие необходимости четкой координации между вдохом больного и высвобождением лекарственного препарата;
- простая техника ингаляции (легко выполнима для пожилых лиц и тяжелобольных);
- отсутствие фреона и других пропеллентов;
- создание аэрозоля с оптимальным размером частиц;
- возможность включения в контур подачи кислорода;
- возможность использования в период проведения искусственной вентиляции легких;
- быстрое улучшение состояния вследствие эффективного поступления лекарственных частиц в бронхи;
- практически отсутствие всасывания ингалируемого вещества в кровь, что существенно уменьшает количество побочных эффектов (А.И. Синопальников, 2007).

Высокая эффективность небулайзерной терапии с использованием Беродуала доказана в многочисленных клинических исследованиях. Так, И.Л. Игнатова и соавт. (2000) показали, что применение Беродуала в небулайзере у 42 больных (18-77 лет) с тяжелыми и очень тяжелыми приступами БА в дозе по 30 капель (1,5 мл) 3 р/сут в течение 4-7 дней позволило существенно снизить количество приступов (в среднем с 7 до 2 в сутки), а также их выраженность, при этом на фоне терапии Беродуалом удалось уменьшить дозу кортикостероидов (с 12,5 до 7,5 мг/сут). В собственной практике мы используем небулайзерную терапию с момента ее появления на рынке, в том числе в качестве альтернативы внутривенному введению лекарственных средств для купирования тяжелых обострений БА.

Рекомендованную дозу непосредственно перед применением разводят физиологическим раствором до объема 3-4 мл и ингалируют через небулайзер в течение 6-7 мин до полного использования раствора. Доза препарата зависит от степени выраженности симптомов и возраста пациента. Для купирования острого приступа БА в случае легкого и среднетяжелого обострения рекомендуемая доза составляет 1 мл (20 капель), при тяжелом обострении назначают 2,5 мл препарата (50 капель), при особо тяжелом обострении дозу увеличивают до 4 мл (80 капель) или больше (под врачебным контролем). При курсовом и длительном лечении с использованием

небулайзерной терапии обычная доза Беродуала составляет 1-2 мл (20-40 капель) при каждом приеме (до 4 р/сут).

Пациентам пожилого и старческого возраста с обострениями БА бронхолитики предпочтительно назначать в низких дозах, составляющих 1/2 от общепринятых, с дальнейшим определением индивидуальной оптимальной терапевтической дозы. Начальная доза Беродуала для использования в небулайзере должна составлять 10-12 капель с последующим ее увеличением.

Выводы

- Беродуал Н рекомендован в качестве препарата первого выбора у пациентов с пыльцевой БА, вирусиндуцированной БА, БА курильщиков, при сочетании БА с ХОЗЛ, особенно при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма) и необходимости приема β-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые сами по себе провоцируют развитие спазма бронхиальной мускулатуры, расширение сосудов слизистой оболочки дыхательных путей и повышение секреции. Беродуал Н является средством выбора у пациентов пожилого возраста, в том числе при поздней астме, кашлевой астме, астме физического усилия и холодовой астме. Препарат рекомендован к применению у пациентов с выраженной бронхореей («влажной астмой»).

• Беродуал Н обеспечивает двойной контроль симптомов бронхообструкции, его использование приводит к статистически значимому улучшению дыхательной функции, уменьшению потребности в кортикостероидах и госпитализации. Препарат экономичен и удобен в применении как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

• Небулайзерная терапия Беродуалом может выступать в качестве достойной альтернативы парентеральному введению препаратов у пациентов с тяжелым обострением БА (А.Л. Верткин, 2008).

• После устранения обострения БА раствором Беродуала этот препарат можно использовать в виде дозированного аэрозоля (Беродуал Н), что обеспечивает преемственность лечения.

• В лечении пыльцевой БА важен контроль внешних факторов. В первую очередь необходимо исключить контакт с причинными аллергенами: домашней пылью, клещевыми аллергенами (влажная уборка, специальные покрытия и постельное белье), домашними животными, некоторыми видами пищевых продуктов, профессиональными агентами. Большое внимание уделяется неспецифическим провоцирующим факторам — активному и пассивному курению, приему β-блокаторов, аспирина и других продуктов салициловой кислоты, а также консервантов, красителей.

Подготовила **Татьяна Спринсян**
Фото автора

3



Беродуал®
(Фенотерол/Ипратропий)
комбінований бронхолітик



Беродуал Н®
(Фенотерол/Ипратропий)
комбінований бронхолітик

Подвійний контроль симптомів бронхообструкції при сезонних загостреннях бронхіальної астми





Представництво «Берінгер Інґельхайм РЛВ ГмбХ» в Україні: м. Київ, 01054, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77, РП UA/5322/01/01, РП UA/10751/01/01. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.