

# ДОКТОР КЛУБ

## Место современных антихолинергических препаратов в лечении синдрома бронхиальной обструкции

**Повышение эффективности лечения заболеваний, сопровождающихся развитием бронхообструктивного синдрома (БОС), остается важнейшей задачей для пульмонологической службы Украины. Обсуждение ведущими специалистами страны современных подходов к лечению бронхообструктивных заболеваний у пациентов различных возрастных групп состоялось в рамках научно-практической конференции «Избранные вопросы терапии в государственных и международных согласительных документах», проходившей 12-14 марта в г. Виннице.**



Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Людмила Владимировна Юдина посвятила выступление рассмотрению

проблемы выбора оптимального бронхолитика для лечения вирусиндуцированного обострения бронхиальной астмы (БА).

— В настоящее время БА рассматривается как хроническое рецидивирующее инфекционно-аллергическое заболевание, которое характеризуется приступами БОС различной продолжительности и частоты, определяющими степень тяжести состояния пациентов и объем необходимого лечения. Основную роль в патогенезе БА играют выброс медиаторов воспаления, обуславливающий развитие бронхоспазма, а также гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки бронхов. Изменение диаметра бронхов и объема продукции трахеобронхиального секрета регулируются вегетативной нервной системой: активация ее симпатического отдела путем стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к снижению секреции слизи и бронходилатации, парасимпатического — к обратным эффектам, реализуемым через  $M_3$ -холинорецепторы. У пациентов с БА, в отличие от здоровых людей, влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы превалирует над симпатическим.

Достаточно часто возникновение БОС провоцирует острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), которая, в соответствии с современными данными, является причиной 80-85% обострений БА у детей и 75% — у взрослых. Установлено, что при приступах БА, индуцированных ОРВИ,  $\beta_2$ -адренорецепторы блокируются вирусными частицами, в результате чего происходит усиление БОС. Инфекционный патоген вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекрецию слизи и выделение медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, раздражают окончания блуждающего нерва и обуславливают формирование холинергического бронхоспазма, не поддающегося эффективному купированию  $\beta_2$ -агонистами. Стимуляция блуждающего нерва, сопровождаемая активацией холинергических рецепторов, ведет к усилению пролиферации фибробластов, избыточному образованию коллагена, изменениям в процессе синтеза оксида азота, структуре и функциональном состоянии железистого аппарата и гладкой мускулатуры бронхов, гиперреактивности дыхательных путей, бронхоконстрикции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и БА, инициирует каскад воспалительной реакции в респираторном тракте.

В целях уменьшения негативного влияния холинергической стимуляции на дыхательные пути сегодня широко применяются препараты холинолитического действия, которые обеспечивают расширение просвета бронхов, уменьшение продукции слизи, прямо или опосредованно влияют на выраженность

воспалительной реакции, предупреждают алергениндуцированный ответ гладкой мускулатуры бронхов. При этом холинолитики не влияют на процесс мукоцилиарного клиренса и не препятствуют эвакуации слизи из бронхиального дерева. Доказано, что включение холинолитических средств в схему лечения обострений БА на фоне ОРВИ позволяет повысить эффективность бронхолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами: создаются условия для снижения чувствительности организма к указанным препаратам в результате их длительного применения и происходит активация вирусами холинергических механизмов бронхоконстрикции. Таким образом, холинолитические препараты становятся особенно востребованными при плохой переносимости или низкой эффективности  $\beta_2$ -агонистов; при обострениях БА, опосредованных острыми респираторными заболеваниями; при сопутствующем ХОЗЛ; кардиоваскулярной патологии; у лиц пожилого возраста.

Одним из современных комбинированных препаратов для лечения БА является Беродуал Н компании Boehringer Ingelheim. Форма выпуска препарата — аэрозоль для ингаляций, вмещающий 200 доз субстанции, которая состоит из ипратропия бромид (21 мкг в 1 дозе) и фенотерола (50 мкг в 1 дозе). Преимущества сочетанного применения ипратропия бромид и фенотерола выражаются в реализации их аддитивного действия, влиянии на различные отделы бронхиального дерева (ипратропия бромид активен преимущественно в проксимальных, а фенотерол — в дистальных сегментах бронхов), быстрое и продолжительное бронхорасширяющее действие, меньшее количество побочных явлений и лучшее compliance. Установлено, что добавление ипратропия бромид к фенотеролу приводит к статистически значимому улучшению функции легких и уменьшает риск госпитализации больных.

В большинстве случаев применение Беродуала Н оказывается целесообразнее монотерапии  $\beta_2$ -агонистами, поскольку комбинация ипратропия бромид и фенотерола обладает синергизмом бронхолитического действия без усиления побочных явлений за счет уменьшения дозы каждой из лекарственных субстанций, а также позволяет снизить чувствительность кашлевых рецепторов и уменьшить потребление кислорода дыхательными мышцами. Кроме того, длительное применение  $\beta_2$ -агонистов в монотерапии приводит к снижению их терапевтической активности и может вызывать множество нежелательных явлений при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний.

Особую категорию представляют больные с БА и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), в структуре базисной терапии которых преобладают блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Применение  $\beta$ -блокаторов у таких лиц затрудняет эффективную бронходилатацию из-за возникающего спазма гладкой мускулатуры бронхов, расширения сосудов слизистой оболочки респираторного тракта, гиперсекреции слизи, а назначение  $\beta_2$ -агонистов может усугублять тяжесть кардиальной патологии (кардиалгии, аритмогенного действия, нарастания гипертензии).

Поэтому для достижения достаточной бронходилатации у пациентов с БА и сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо применять комбинированное лечение малыми дозами  $\beta_2$ -агонистов и бронхолитиками других фармакологических групп. В качестве подобных средств прекрасно зарекомендовали себя селективные блокаторы  $M$ -холинорецепторов, которые не обладают кардиотоксичностью, не вызывают тахифилаксии, способны подавлять рефлекторную бронхоконстрикцию, уменьшать тонус гладкой мускулатуры бронхов и продукцию бронхиального секрета. Благодаря эффективности и благоприятному профилю безопасности препараты, сочетающие в себе  $\beta_2$ -агонист и антихолинергический компонент (Беродуал Н), считаются средствами первой линии для оказания неотложной помощи при приступе удушья, обусловленного БА, у курильщиков, при сопутствующих ХОЗЛ, ИБС, артериальной гипертензии, аритмии, у пациентов пожилого возраста с БА и неуточненной соматической патологией.

Отдельным клинико-патогенетическим вариантом течения БА является холинергическая астма. Чаще всего данное состояние диагностируется у пожилых больных и характеризуется повышенной потливостью, гипергидрозом ладоней, сочетанием БА и язвенной болезни, особым суточным ритмом проявлений с преобладанием приступов в ночные и утренние часы, продуктивным кашлем со слизистой пенистой мокротой, выраженной реакцией на неспецифические провоцирующие факторы (физическую нагрузку, холодный воздух, резкие запахи) и изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (склонностью к брадикардии, гипотонии, нарушениями ритма сердца). Безусловно, для успешного купирования приступов БОС при холинергической БА в состав лечебной программы должны быть включены антихолинергические препараты.

В целях своевременного устранения бронхоспазма при обострении БА показаны быстродействующие бронхолитики, которые должны быть введены в организм ингаляционным путем, поскольку только такой способ доставки лекарственного средства обеспечивает его максимальную концентрацию в бронхиальном дереве и снижает выраженность системных эффектов. В настоящее время применяются несколько систем для ингаляционного введения лекарственных средств: дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ), ДАИ со спейсером, дозирующий порошковый ингалятор и небулайзер. Наиболее эффективным является введение лекарственных веществ с помощью небулайзера, который позволяет получить полидисперсный аэрозоль, содержащий частицы диаметром 1-5 мкм, беспрепятственно проникающие в нижние дыхательные пути. Кроме того, применение небулайзера дает возможность доставить в бронхи большую дозу препарата, обеспечивает непрерывную подачу мелкодисперсного аэрозоля в дыхательные пути, не требует четкой координации между вдохом больного и высвобождением лекарственного средства, минимизирует всасывание ингалируемого вещества, тем самым уменьшая вероятность развития побочных эффектов и приводя к быстрому улучшению состояния больных.

Беродуал, выпускаемый в виде раствора для ингаляций, содержит в своем составе ипратропия бромид (261 мкг/мл), фенотерол (500 мкг/мл) и назначается по 1 мл при остром приступе БА легкой и средней степени тяжести у детей старше 12 лет и взрослых, а также по 2,5 и 4 мл при тяжелых и особо тяжелых приступах соответственно. Важно помнить, что у лиц пожилого и старческого возраста бронхолитики желательно применять в малых дозах (0,5 мл Беродуала), которые составляют около 50% от общепринятых, с дальнейшим определением величины индивидуальной оптимальной терапевтической дозы.

В пользу эффективности и безопасности небулайзерного лечения Беродуалом приступов БА свидетельствуют результаты наблюдения Г.Л. Игнатовой и соавт. (2000). Благодаря применению данного препарата у всех 42 пациентов удалось добиться уменьшения количества тяжелых приступов удушья (у 7 больных приступы полностью отсутствовали), снизить потребность в ингаляциях  $\beta_2$ -агонистов практически в 3 раза и уменьшить дозу применяемых кортикостероидов у 15 из 38 пациентов.

Таким образом, обострение БА в большинстве случаев обусловлено вирусной инфекцией, которая путем раздражения  $M$ -холинорецепторов приводит к гиперреактивности бронхов и бронхоспазму. Использование  $\beta_2$ -агонистов в комбинации с холинолитиками (Беродуал Н) приводит к достоверному улучшению функции легких и снижает риск госпитализации больных при БА.



Влияние обострения ХОЗЛ на БОС легло в основу доклада заведующего кафедрой внутренней медицины № 3 Ивано-Франковского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Николая Николаевича Островского.

— В процессе развития ХОЗЛ отмечается прогрессирование ограничения проходимости дыхательных путей, которое ассоциируется с нетипичной воспалительной реакцией в ткани легких. Кроме того, ХОЗЛ индуцирует формирование значительных внегочечных изменений в организме и в том числе сопутствующей патологии, отягощающих течение заболевания у отдельных больных.

В настоящее время общепризнанными направлениями в лечении ХОЗЛ являются противовоспалительное и бронхолитическое. Стратегия ведения пациентов с ХОЗЛ предусматривает применение комплекса мер, направленных на уменьшение влияния факторов риска, лечение основного заболевания при его стабильном течении и в стадии обострения. При дестабилизации патологического процесса в легких проводят этиотропную терапию вероятного триггера обострения, коррекцию мукоцилиарной дисфункции и нарушений секреции слизи, эскалацию режимов противовоспалительной и бронхолитической терапии.

Для достижения достаточного бронходилатационного эффекта при обострении ХОЗЛ приходится увеличивать дозу или частоту приема пациентами бронхолитиков, и прежде всего  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Если это не приводит к желаемому результату, то в лечебную программу включают холинолитические препараты при условии, что данные лекарственные средства ранее не назначались больному.

Необходимо подчеркнуть, что проблема контроля над показателями функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ХОЗЛ остается крайне актуальной во всем мире. Согласно

# ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

имеющимся данным, применение комбинированного лечения ХОЗЛ, включающего прием холинолитических средств, позитивно влияет на ФВД, в частности на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Сопоставление результатов двух крупнейших исследований TORCH (n=6200) и UPLIFT (n=5993) указывает на то, что применение β<sub>2</sub>-агонистов пролонгированного действия и ингаляционных глюкокортикоидов позволяет улучшить показатели ОФВ<sub>1</sub> и сохранить их на данном уровне в течение 30 мес, а добавление к данной схеме холинолитика тиотропия бромидом удлиняет указанный период до 48 мес. Таким образом, используя весь доступный в настоящее время арсенал бронхолитических средств для своевременного и адекватного лечения пациентов с ХОЗЛ в стадии ремиссии и обострения, к сожалению, добиться улучшения показателей ФВД возможно лишь на срок продолжительностью до 4 лет.

При дестабилизации течения ХОЗЛ происходит резкое нарастание выраженности поражения бронхов и разрушения паренхимы легких, сопровождающееся значительным ухудшением общего состояния пациентов. На фоне обострения ХОЗЛ активируются механизмы, ответственные за иммуноопосредованное воспаление бронхов и сосудов легких, гиперсекрецию слизи, дисфункцию реснитчатого эпителия, стимуляцию вагусных рефлексов. Часть возникших нарушений (отек слизистой, гипер- и дискрения, спазм гладкой мускулатуры бронхов) имеет обратимый характер, тогда как явления эмфиземы и перибронхиального фиброза не способны полностью регрессировать под влиянием лечебных мероприятий. Необходимо отметить, что современные селективные ингибиторы М-холинорецепторов (тиотропия бромид, ипратропия бромид) могут оказывать влияние на динамическую и статическую гиперинфляцию, уменьшать количество коллагена, продуцируемого фибробластами легочной ткани, что при длительном применении указанных средств дает возможность замедлить прогрессирование

эмфиземы и фиброза на начальных стадиях БА. Безусловно, эффективность купирования БОС и нейтрофильного иммуноопосредованного воспалительного процесса в легких зависит от того, насколько правильно проведен выбор противовоспалительного (ингаляционный или системный глюкокортикоид) и бронхолитического препарата, оценена необходимость включения в схему лечения селективного ингибитора PDE4, рационально подобрано средство доставки лекарственных веществ в дыхательные пути.

На настоящем этапе доказанной эффективностью в плане редукции симптомов, снижения риска госпитализации, осложнений и смертности среди пациентов с ХОЗЛ в фазе обострения обладают комбинированные бронхолитические препараты пролонгированного действия (Беродуал Н и Беродуал), применяемые с помощью современных средств доставки (дозированного аэрозольного ингалятора и небулайзера). Беродуал Н и Беродуал позволяют добиться выраженного улучшения ФВД у пациентов с ХОЗЛ за счет холинергического компонента (ипратропия бромид), а также потенцирующего влияния действующих веществ, обеспечивающих усиление и увеличение продолжительности бронхолитического действия препарата при уменьшении дозировки входящих в его состав β<sub>2</sub>-агониста, что ассоциируется со снижением риска реализации побочных эффектов. В свою очередь, оптимальным холинергическим средством длительного применения, в том числе при возникновении обострений ХОЗЛ, может считаться Спирива Респимат (тиотропия бромид). Благодаря модификации устройства доставки производителю удалось уменьшить содержание холинергического компонента в данном препарате до минимально достаточного для достижения эффективной бронходилатации у пациентов с ХОЗЛ, что положительно отразилось на уменьшении лекарственной нагрузки на организм, количества нежелательных эффектов и стоимости препарата.

Подготовил **Антон Пройдак**



**Подвійний контроль симптомів бронхообструкції при сезонних загостреннях бронхіальної астми**

Представництво «Берінгер Інґельгайм РЛВ ГабХ енд Ко КГ» в Україні: м. Київ, 01054, вул. Турецька, 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.

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

### Легочный туберкулез и несвоевременное начало его лечения – важные факторы риска развития ХОЗЛ

Туберкулез остается ведущей причиной смерти среди инфекционных заболеваний во всем мире. Также предполагается, что он является важным фактором риска развития хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Для оценки влияния легочного туберкулеза и противотуберкулезной терапии на риск развития ХОЗЛ было проведено когортное исследование, в котором ученые проанализировали 3176 случаев легочного туберкулеза и показатели 15 880 лиц контрольной группы, подобранных по возрасту, полу и дате включения в базу данных.

Средний возраст больных туберкулезом составил 51,9±19,2 года. Интервал между стартовой датой исследования и началом лечения заболевания (т. е. задержка терапии) составил 75,8±65,4 дня. Независимыми факторами риска развития ХОЗЛ были возраст, мужской пол, низкий уровень доходов и туберкулез легких (относительный риск – ОР – 2,054; 95% ДИ 1,768-2,387), тогда как сахарный диабет, наоборот, ассоциировался с меньшим риском ХОЗЛ. Влияние туберкулеза сохранялось в течение 6 лет после его выявления и было достоверным у лиц женского пола и, в частности, у лиц старше 70 лет. Кроме того, чем дольше задерживалось начало противотуберкулезного лечения, тем выше был риск развития ХОЗЛ.

Авторы исследования пришли к выводу, что часть случаев ХОЗЛ можно предотвратить путем контроля эпидемии туберкулеза, ранней диагностики и быстрого начала адекватной терапии последнего. Излеченным от туберкулеза пациентам может понадобиться последующее наблюдение и раннее вмешательство по поводу ХОЗЛ при его выявлении.

Lee C.H. et al. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37978.

### Методы выявления ранее не диагностированных случаев ХОЗЛ в популяции пациентов высокого риска, отобранных врачами общей практики

Гиподиагностика ХОЗЛ является широко распространенной проблемой. Датские ученые провели исследование в целях определения частоты ранее недиагностированных случаев ХОЗЛ в популяции лиц высокого риска, отобранных врачами общей практики.

В исследовании приняли участие врачи общей практики (n=241), которые отбирали пациентов без диагноза ХОЗЛ в возрасте >35 лет с хотя бы одним респираторным симптомом; о каждом из них получали такую информацию: возраст, статус и анамнез курения, индекс массы тела, выраженность одышки по шкале MRC, показатели спирометрии до применения бронходилататора. Согласно датскому клиническому руководству по ведению

пациентов с ХОЗЛ, пациентам с бронхообструкцией (у которых по данным исходной спирометрии отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≥ 0,7) для подтверждения диагноза проводили тест на обратимость обструкции с применением бронхолитиков, а также кортикостероидов, если это было необходимо.

В общей сложности в исследование были включены 4049 человек (49% женщин), средний возраст составил 58 лет, индекс массы тела – 27 кг/м<sup>2</sup>, анамнез курения – 32 пачко-года. Распространенность ХОЗЛ в этой популяции достигала 21,7%; в подгруппе лиц моложе 48 лет – 8,3%. У большинства пациентов была определена I и II стадии ХОЗЛ по GOLD (36 и 50% соответственно). Количество лиц, которых необходимо было обследовать для выявления нового случая ХОЗЛ (NNS), составило 4,6. Предикторами ХОЗЛ были пол, возраст, индекс массы тела (p<0,001), анамнез курения, наличие кашля (p<0,001), свистящего дыхания (p<0,001) и отделение мокроты (p=0,002).

Таким образом, в популяции риска у 22% пациентов было диагностировано ХОЗЛ. Авторы исследования считают, что выявление лиц с повышенным риском ХОЗЛ с помощью анкетирования и спирометрии на уровне первичного звена здравоохранения позволит обнаружить значительное количество ранее не диагностированных случаев ХОЗЛ, преимущественно на ранних стадиях заболевания.

Løkke A. et al. *COPD*. 2012 May 29.

### Бронхолитики способны влиять на воспаление у пациентов с ХОЗЛ

Характерными признаками ХОЗЛ являются нейтрофильное воспаление дыхательных путей и окислительный стресс. Вследствие окислительного стресса в биологических мембранах образуются гидроперекиси липидов, в присутствии которых активируется 5-липоксигеназа. Она, в свою очередь, катализирует образование лейкотриена В<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) – мощного провоспалительного медиатора. Итальянские ученые оценивали влияние 4-недельной терапии широко применяемыми бронходилататорами на продукцию активных форм кислорода (АФК), в частности супероксида, и LTB<sub>4</sub> нейтрофилами, полученными из периферической крови пациентов с ХОЗЛ.

В исследование были включены 24 амбулаторных пациента с ХОЗЛ, которых рандомизировали для получения формотерола 12 мкг 1 р/день или тиотропия 18 мкг 1 р/день. В обеих группах было отмечено снижение нестимулированной продукции супероксида изолированными нейтрофилами. Только тиотропий эффективно модулировал продукцию LTB<sub>4</sub>, в то время как формотерол способствовал усилению продукции супероксида в ответ на воздействие формил-метионил-лейцил-фенилаланином по сравнению с исходными значениями.

Авторы исследования заключили, что тиотропий продемонстрировал лучший профиль противовоспалительной активности по сравнению с формотеролом в клинических условиях, снижая продукцию как супероксида, так и LTB<sub>4</sub> нейтрофилами, полученными из периферической крови пациентов с ХОЗЛ.

Santus P. *Pharmacol Res*. 2012 May 30.

Подготовила **Наталья Мищенко**