

А.А.Визель, И.Ю.Визель

## Место комбинированной терапии М-холинолитиком и $\beta_2$ -адреномиметиком короткого действия в терапии бронхообструктивного синдрома

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Казань, ул. Бултерева, 49

A.A. Visel, I. Yu. Visel

## A role of combined therapy with M-cholinolytic and $\beta_2$ -adrenomimetic drugs for bronchial obstruction

**Key words:** ipratropium bromide, fenoterol, bronchial obstruction, inhalations.

**Ключевые слова:** ипратропий, фенотерол, бронхообструктивный синдром, ингаляции.

Бронхообструктивный синдром – нарушение проходимости бронхов, сопровождающееся одышкой, возникновением дистанционных и выслушиваемых сухих хрипов на выдохе, подключением вспомогательной дыхательной мускулатуры на выдохе – является достаточно распространенным в клинической практике явлением, верификацией которого служит характерный паттерн изменений спирограммы. Замедление скорости дыхательного потока на выдохе может быть обусловлено obturацией просвета бронха (накопление густой мокроты, инородное тело, сдавливание извне опухолью или лимфатическим узлом), отеком стенки бронха и спазмом гладкой мускулатуры. Наиболее перспективным в плане быстрого лечебного воздействия является бронхоспастический компонент обструкции, когда благодаря релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей (ДП) быстро восстанавливается их проходимость.

Наиболее динамичный бронхообструктивный синдром характерен для бронхиальной астмы (БА) – хронического воспалительного заболевания ДП, в котором участвует большое количество клеток. Воспаление обуславливает развитие гиперчувствительности ДП, что приводит к появлению хрипов, нарушению дыхания, чувству сдавливания грудной клетки, кашлю в ночные и предутренние часы. Эти эпизоды у больных БА вариабельны и могут проходить самостоятельно или под воздействием лекарственных средств [1].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – обычно предотвратимое и курябельное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенной хронической воспалительной реакцией ДП и легких в ответ на контакт с вредными частицами и газами – является одной из основных экологически опосредованных причин бронхообструктивного синдрома [2].

Понимание физики и патологической физиологии бронхообструктивного синдрома претерпело значительные изменения за последние десятилетия. Если изначально врачи были ограничены измерением скорости выдоха за пневмотахометре, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по спирограмме, то в настоящее время эти показатели дополнены емкостью вдоха, снижением которой отражает статическую и динамическую гиперинфляцию легких. Смещение точки равного давления на выдохе и экспираторный коллапс бронхов способствуют формированию воздушной ловушки, повышению внутригрудного давления, а затем – и эмфиземы легких. Последующими ремоделированием ДП, утратой легкими эластической тяги усугубляются нарушения механики дыхания, что приводит к снижению насыщения крови кислородом, а позднее – к компенсаторной вторичной легочной гипертензии. Все это делает бронхолитическую терапию ключевым компонентом лечения больных ХОБЛ и БА, начиная с ранних стадий этих заболеваний и их сочетания, который рассматривается как отдельный фенотипический вариант ХОБЛ–БА.

Наиболее доступными из известных на сегодняшний день методов влияния на тонус гладкой мускулатуры бронхов является стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов и блокада М3-холинорецепторов. Вполне логичным, научно обоснованным и хорошо проверенным на практике является одновременное воздействие на эти механизмы. М-холинорецепторы расположены преимущественно в крупных и средних бронхах, их чувствительность сохранна во всех возрастных группах, они устойчивы к тахифилаксии, поскольку в основу лечебного воздействия положена блокада, а не стимуляция рецептора.  $\beta_2$ -Адренорецепторы расположены преимущественно в средних и мелких бронхах, у лиц младших и старших возрастных групп их чувствительность может быть снижена, возможно развитие тахифилаксии [3, 4]. Еще в 1970-е

годы появились публикации о четвертичном аммониевом производном атропина — веществе Sch1000 или ипратропия бромиде. В это же время были опубликованы работы о суммации эффекта ипратропия и сальбутамола [5] и протективном эффекте ипратропия и фенотерола при индуцированном бронхоспазме [6]. На практике это сочетание было реализовано в 2 фиксированных комбинациях бронхолитиков короткого действия — ипратропий / фенотерол и ипратропий / сальбутамол, из которых 1-й получил в России наиболее широкое распространение и был включен в протоколы и стандарты ведения больных ХОБЛ и БА. Препарат появился в России в последней четверти XX века как содержащий фреон дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) Беродуал<sup>®</sup>, форма была доработана и ДАИ стал более высокодисперсным, перестал содержать фреон (Беродуал Н<sup>®</sup>), был создан раствор для небулизации, а затем — Беродуал с устройством Респимат, дающим медленное ультрамелкое дозированное облако аэрозоля (Беродуал<sup>®</sup> Респимат<sup>®</sup> не зарегистрирован в России) [7].

Доказательная база эффективности Беродуала при БА и ХОБЛ соответствует уровню А, изученному в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), постмаркетинговых исследованиях и обобщениях реальной клинической практики. Так, в двойном слепом РКИ, целью которого была оценка острого эффекта ипратропия / фенотерола при БА, было доказано, что небулизация этой комбинации приводит к более быстрому развитию бронходилатации при большем уровне безопасности, чем монотерапия фенотеролом с той же частотой или при более частом применении [8]. Высокая эффективность и безопасность Беродуала была доказана в исследованиях отечественных авторов [9]. Его применение в 2,6 раза повышало эффективность оказания неотложной помощи при БА по сравнению со стандартной терапией [10]. Метаанализ 32 РКИ, в которые были включены 3 611 пациентов, показал, что применение сочетания холиноблокаторов с  $\beta_2$ -адреномиметиками при лечении обострения БА приводит к достоверному снижению частоты госпитализаций как у детей, так и у взрослых. Кроме того, происходило достоверное увеличение параметров спирометрии. Авторы метаанализа сделали вывод о том, что применение повторных ингаляций ипратропия в дополнение к  $\beta_2$ -адреномиметикам является обоснованным стандартом терапии обострения БА у детей, подростков и взрослых [11]. Небулизация ипратропия / фенотерола у пожилых больных с тяжелым обострением БА не сопровождалась кардиотоксическим действием и была высокоэффективной [12, 13]. При анализе клинических случаев ведения больных БА с частыми обострениями эффективность ипратропия / фенотерола была высокой как при использовании ДАИ, так и при небулизации [14]. Практическое применение ипратропия / фенотерола в течение почти 40 лет закрепило его позиции в самых современных глобальных инициативах GOLD и GINA, где бронхолитики короткого

действия рекомендованы с начальных стадий ХОБЛ и БА, а потребность в их применении является одним из информативных критериев контроля над БА.

Следует отметить, что современное понимание БА тесно сопряжено с уровнем контроля этого воспалительного заболевания, хотя единство в критериях его достижения пока отсутствует. Так, GINA и отечественные рекомендации характеризуют достижение контроля как  $\leq 2$  эпизодов в неделю, потребовавшие применения бронхолитиков короткого действия [1], тогда как британское руководство допускает 3 события в неделю, а канадское — 4. Следует понимать, что достижение контроля над БА — вопрос сложный, состояние это не стабильно. Этот контроль может быть достигнут путем минимально необходимой на данный момент терапии, и любой провоцирующий фактор приведет к потере контроля (облигатный аллерген, поллютанты, респираторная инфекция и т. п.), либо посредством назначения заведомо избыточной терапии с высокой дозой ингаляционного стероида, которая обеспечит защиту от возникшего триггера, но в определенной степени повысит риск развития побочных реакций на лечение.

Не столь однозначно и достижение контроля над ХОБЛ. Повышение доз и применение высокоаффинных ингаляционных стероидов приводит к повышению вероятности развития пневмонии. В последние годы все больше данных за то, что бронхолитическая терапия при ХОБЛ более значима, чем применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а для применения комбинаций иГКС с бронхолитиком важно выделить группу больных с высокой чувствительностью к гормональной терапии. В результате недавнего анализа, проведенного среди 163 514 больных ХОБЛ, получавших иГКС, установлено, что у 20 344 из них в течение 5,4 года наблюдения развилась пневмония (2,4 случая на 100 человек в год). Применение иГКС сопровождалось повышением частоты развития серьезной пневмонии на 69 % (относительный риск — 1,69; 95%-ный доверительный интервал — 1,63–1,75), преимущественно при применении флутиказона. Риск был постоянным при длительном применении и снижался постепенно после прекращения применения иГКС и полностью исчезал через 6 мес. [15]. Это делает перспективным совершенствование применения бронхолитиков разных классов, и выбор препарата, используемого по требованию, также может сыграть существенную роль.

При развитии обострения БА или ХОБЛ, спровоцированного острым респираторным заболеванием вирусной этиологии, задействован холинергический механизм. Высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов ДП активирует постсинаптические мускариновые рецепторы, присутствующие в гладких мышцах, подслизистых железах и кровеносных сосудах. Это является триггером бронхоспазма, гипертрофии мускулатуры, секреции слизи и вазодилатации. Высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов в легких, вызванное различными стимулами, подавляется угнетающей активностью нейрональных M2 мускариновых рецеп-

торов посредством механизма обратной связи. Повышение активности парасимпатических нервов у детей встречается при бронхоспастическом синдроме, вызванном вирусной респираторной инфекцией, и при БА. Общей для этих состояний является обратимая обструкция ДП, гиперсекреция слизи, вазодилатация и повышение проницаемости сосудов. В модели гиперреактивности ДП у животных сходное усиление выброса ацетилхолина приводило к усилению действия этого медиатора на постсинаптически расположенные гладкие мышцы, подслизистые железы и сосуды ДП. Поскольку количество и функция постсинаптических мускариновых рецепторов ДП при этих заболеваниях не были нарушены, нарушается подавляющая активность парасимпатических нервов. Дисфункция М2 мускариновых рецепторов была доказана на модели бронхиальной гиперреактивности, индуцированной различными триггерами, включая вирусы, атмосферные поллютанты и аллергены. Эти механизмы объясняют эффективность ингаляций ипратропия бромида при наиболее распространенных заболеваниях ДП у детей [16]. Антихолинэргические препараты и их сочетания с  $\beta_2$ -адреномиметиками рекомендованы при бронхообструктивном синдроме у детей первых лет жизни. У детей с раннего возраста сформированы М-холинорецепторы и потому острые респираторные вирусные инфекции сопровождаются у них частым развитием обструкции, обусловленной отеком бронхов и продукцией очень вязкого бронхиального секрета, а с другой стороны, делает у данной группы пациентов перспективным применение в качестве бронхолитиков препаратов с антимускариновым действием. Индуцированная вирусом (чаще риновирусами) бронхиальная обструкция связана в первую очередь с образованием большого количества медиаторов воспаления, которые раздражают окончания блуждающего нерва с блокадой М2-холинорецепторов и активацией М1- и М3-холинорецепторов, что приводит к развитию парасимпатической гиперчувствительности. Этот эффект может сохраняться в течение нескольких недель после разрешения острой инфекции [17]. Значимость холинэргического компонента в лечении обострения БА доказано РКИ ( $n = 180$ ). Применение в качестве бронхолитика по потребности сочетания  $\beta_2$ -адреномиметика с холиноблокатором позволило в 2 раза снизить риск госпитализации, связанной с обострением БА [18].

Ключевыми моментом ингаляционной терапии является способность пациента доставить препарат в свои ДП. Врач и пациент должны сделать совместный выбор оптимального средства для ингаляции. При хорошей координации пациентом вдоха с высвобождением дозы ингаляционного препарата он может ингалировать фенотерол / ипратропий из дозирующего бесфреонового ингалятора, при частичных затруднениях с координацией — из ДАИ со спейсером. Пациент должен быть осведомлен о 2 ключевых моментах — необходимости делать глубокий вдох средней силы с момента нажатия на дно ДАИ и за-

держивать дыхание в конце вдоха. Если пациент не способен координировать вдох с началом ингаляции, то рекомендуется применение небулайзера, для чего выпущены специальные лекарственные формы в виде флаконов с насадками-капельницами ипратропия, фенотерола и ипратропия / фенотерола. Эти растворы могут быть доставлены через любой из 3 типов небулайзеров — компрессорный, ультразвуковой или сеточный (МESH-небулайзер). Следует помнить, что небулизации подлежат только те вещества, ингаляционный путь доставки которых рекомендован в листке-вкладыше. Небулизацию можно проводить через маску, мундштук или включаться в контур аппарата для искусственной вентиляции легких.

Лечение ХОБЛ постоянно совершенствуется, однако роль бронхолитиков, особенно комбинации холиноблокатора с  $\beta_2$ -адреномиметиком становится все более значимой как для самостоятельного лечения, так и в сочетанной с ингаляционными стероидами терапии, о чем свидетельствуют длительные наблюдения из повседневной клинической практики [19]. Позитивный опыт существования такой комбинации в течение десятилетий создал предпосылки к созданию и применению аналогичных комбинаций, компоненты которых обладают сверхдлительным (24-часовым действием). В России успешно применяется холиноблокатор длительного действия тиотропий, вошедший в протоколы, стандарты и списки льготного лекарственного обеспечения, а недавно был зарегистрирован адреномиметик 24-часового действия — олодатерол, эффективность которого доказана достаточным числом РКИ [20]. Их комбинация может стать препаратом нового поколения, способного улучшить контроль БА и ХОБЛ.

Таким образом, современное понимание роли бронхолитиков в лечении БА и особенно ХОБЛ претерпевает изменения, их роль не только не снижается, но по многим позициям возрастает. Бронхолитики уменьшают ограничения дыхательного потока, снижают эффект воздушной ловушки и гиперинфляцию. Это позволяет облегчить симптомы, улучшить качество жизни, связанное со здоровьем, снизить частоту обострений ХОБЛ и, вероятно, улучшить выживаемость больных. Следует заметить также, что применение бронхолитиков короткого действия при БА не ограничено какими-либо особыми условиями, тогда как  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия запрещены к применению больными БА, не получающими иГКС.

## Литература

1. Белевский А.С. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) М.: Российское респираторное общество; 2012.
2. Белевский А.С. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
3. Roux E., Molimard M., Savineau J.P., Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. Gen. Pharmacol. 1998; 31 (3): 349–356.

4. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G.  $\beta_2$ -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696.
5. Petrie G.R., Palmer K.N. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br. Med. J.* 1975; 1 (5955): 430–432.
6. Růžicka J., Vondra V. The protective effect of fenoterol, ipratropium bromide and amitriptyline against induced bronchial spasm. *Čas. Lěk. Česk.* 1975; 114 (12): 371–373.
7. Vincken W. Clinical efficacy and safety of the combination of ipratropium bromide and fenoterol inhaled via the Respimat Soft Mist inhaler for relief of airflow obstruction. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2008; 2 (1): 11–26.
8. Louw S.J., Goldin J.G., Isaacs S. Relative efficacy of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in acute severe asthma. *S. Afr. Med. J.* 1990; 77 (1): 24–26.
9. Бендер С.Б., Визель А.А. Современные подходы к лечению приступа удушья у больных бронхиальной астмой. *Тер. арх.* 2000; 72 (8): 10–12.
10. Лещенко И.В., Улыбин И.Б., Бушуев А.В. Клиническая и экономическая эффективность небулайзерной терапии в условиях оказания скорой медицинской помощи больным с обострением бронхиальной астмы. *Тер. арх.* 2000; 72 (8): 13–16.
11. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60 (9): 740–746.
12. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Передельская О.А., Аксельрод А.С. Влияние больших доз бронхолитических препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Кардиология* 2004; 44 (2): 65–69.
13. Овчаренко С.И. Беродуал и его место в лечении больных бронхиальной астмой. *Астма и аллергия* 2013; 3: 15–19.
14. Визель А.А., Визель И.Ю. Бронхиальная астма: эволюция ингаляционной терапии и пример из клинической практики. *Consilium Medicum* 2008; 10 (10): 27–30.
15. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68 (11): 1029–1036.
16. Quizon A., Colin A.A., Pelosi U., Rossi G.A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anti-cholinergic agents the answer? *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18 (21): 3061–3085.
17. Зайцева С.В. Особенности терапии бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными инфекциями. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2013; 1: 20–24.
18. Rodrigo G.J., Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1862–1868.
19. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А. Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение 2–5 лет: Обзор литературы. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2009; 2 (1): 27–31.
20. Gibb A., Yang L.P. Olodaterol: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (16): 1841–1846.

#### Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "КГМУ Минздрава России"; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "КГМУ Минздрава России"; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Поступила 25.11.13

© Визель А.А., Визель И.Ю., 2013

УДК 616.233-007.271-085.217