

# ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

**К наиболее часто встречающимся бронхообструктивным заболеваниям относятся бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Как правило, обострение БА и ХОБЛ сопровождается острым бронхообструктивным синдромом (БОС). Хорошо известно, что при оказании неотложной помощи больным с острым БОС препаратами первого ряда являются бронхолитические средства короткого действия и глюкокортикоиды. Бронхолитические препараты короткого действия назначаются при обострении, угрозе развития обострений или в качестве симптоматической терапии при БА и ХОБЛ и отражают наряду с клинико-функциональными признаками течения заболеваний (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая БА) [1].**

*Ключевые слова: бронхообструктивные заболевания, бронхолитические препараты, короткодействующий  $\beta_2$ -агонист, дозирующие аэрозольные ингаляторы*

**В** клинической практике обострение БА определяется как явление, характеризующееся изменением предшествующего состояния пациента. Тяжелые обострения БА характеризуются как события, требующие неотложных действий от больного и врача для предотвращения серьезного исхода заболевания. Бронхолитические препараты короткого действия являются, по сути, универсальными средствами при проведении неотложной («скорпомощной») терапии при наиболее часто встречающихся в практике интерниста заболеваниях: БА и ХОБЛ [1, 2]. В этой связи врачу или пациенту, если он лечится самостоятельно, для принятия решения о назначении быстродействующих бронхолитических препаратов необходимо понимать, в каких случаях требуется «скорпомощная» терапия. По своему бронхолитическому эффекту  $\beta_2$ -агонисты и антихолинэргические препараты (АХП) существенно не различаются между собой. Преимущество  $\beta_2$ -агонистов по отношению к АХП заключается в более быстром начале бронхолитического действия. Механизм действия  $\beta_2$ -агонистов опосредуется через повышение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости.

В отличие от короткодействующего  $\beta_2$ -агониста фенотерола короткодействующий  $\beta_2$ -агонист салбутамол обладает минимальной (среди быстродействующих  $\beta_2$ -агонистов) активностью в отношении  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -рецепторов [3]. Салбутамол в 10 раз более селективен к  $\beta_2$ -рецепторам бронхов по сравнению с фенотеролом и оказывает меньшее кардиотоксичное действие [4]. Напротив, фенотерол характеризуется низкой селективностью к  $\beta_2$ -адренорецепторам бронхов по сравнению с салбутамолом, оказывая более выраженное системное действие (влияние на частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, уровень  $K^+$  в крови, показатели электрокардиограммы – интервал QTc, тремор) [5]. Применение фенотерола сопровождается

более высоким риском развития тахикардии и тремора по сравнению с эквивалентной дозой салбутамол [6]. Бронхорасширяющий эффект развивается в течение первых 5 мин и продолжается более 4 ч [5]. Салбутамол и фенотерол не имеют существенных различий по скорости наступления и выраженности бронхолитического эффекта [5]. Основные фармакологические свойства фенотерола и салбутамол представлены в *таблице 1*.

Во всех случаях острого БОС, независимо от тяжести обострения заболеваний и причин его вызвавших, назначаются, если не применялись ранее, ингаляционные бронхолитические ЛС или увеличивается их доза и/или кратность приема [12]. Необходимость назначения бронхолитических препаратов больным с обострением БА и ХОБЛ и увеличения их разовой и суточной дозы связана со способностью бронходилататоров улучшать бронхиальную проходимость дыхательных путей. Даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости дыхательных путей у больных с острым БОС приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению работы дыхания и в итоге к улучшению клинических симптомов. Кроме улучшения бронхиальной проходимости,  $\beta_2$ -агонисты стимулируют мукоцилиарный транспорт за счет увеличения частоты биения ресничек клеток эпителия и снижают сосудистое сопротивление в большом и малом кругах кровообращения.

Считается доказанным, что ингаляционный метод применения бронхоактивных ЛС является наиболее эффективным при обострении ХОБЛ [12] (*уровень достоверности А*). Традиционно, при обострении ХОБЛ в качестве средства доставки ингаляционных бронходилататоров больные используют дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ). ДАИ имеют широкое распространение, несмотря на их недостатки, которые связаны с необходимостью координации начала ингаляции и вдоха, маневром вдоха, положением ингалятора [13]. При неправильной технике применения ДАИ большая часть дозы оседает в ротоглотке и выдыхается в окружающую среду. Более 50% пациентов не могут эффективно использовать ДАИ из-за необходимости синхронизации вдоха с нажатием на баллончик ингалятора [14]. По данным J. Thompson и соавт. [13], частота различных при-

чин неправильного использования ДАИ колеблется от 5 до 64%. Особенно важна правильная техника применения ингаляционных устройств больными с обострением ХОБЛ при применении короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, от которой зависит эффективность симптоматической терапии.

Безусловно, эффективность лечения при обострении ХОБЛ зависит и от систем, используемых для ингаляционного применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.

Для преодоления проблемы координации начала ингаляции и вдоха еще в 1990 г. создан ультрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), активируемый вдохом. В России ультрамелкодисперсный ДАИ «Easy-Breath» зарегистрирован под названием «Легкое дыхание». Особенностью этого ингалятора является наличие пружинного механизма, который взводится открытием колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 с автоматически происходит высвобождение дозы препарата. Для активации ингалятора и высвобождения дозы ЛС достаточно пиковой скорости вдоха (ПС вд.) 10–25 л/мин, что гарантирует поступление необходимого количества ЛС в бронхиальное дерево больным с тяжелой обструкцией [15]. Для сравнения: средние показатели скорости вдоха, необходимые для эффективной ингаляции, при применении обычного ДАИ составляют 25–30 л/мин. При применении ингалятора «Легкое дыхание» размер генерируемых частиц ЛС составляет 1,1–2,1 мкм, что обеспечивает их проникновение в проксимальные и дистальные отделы бронхов [16]. Так, при  $\gamma$ -сцинтиграфии, проведенной S.L. Leach [21] на здоровых добровольцах, установлено, что при использовании ингалятора «Легкое дыхание» 56% ЛС (беклометазона дипропионата) за счет меньшей частицы респираторной фракции поступает в бронхи и легкие и только сравнительно небольшое его количество оседает в ротоглотке (28%). Использование обычного ДАИ обеспечивает легочную депозицию ЛС не более 10% [16, 17]. Становится понятным, что физическая характеристика ингалятора «Легкое дыхание» особенно важна при ХОБЛ, для которой характерно преимущественное поражение дистальных отделов дыхательных путей. В исследовании J. Lennéy и соавт. [14] была продемонстрирована хорошая техника ингаляций с помощью ДАИ «Легкое дыхание» у 91% больных, и только 79% пациентов показали правильное применение обычным ДАИ. Безусловно, необременительная для больного техника ингаляций с помощью ДАИ «Легкое дыхание» способствует повышению взаимопонимания между врачом и больным (комплаенса), более четкому выполнению указаний врача и, как следствие этого, обеспечивает высокоэффективное действие. Следовательно, можно говорить, что для больных с острым БОС, из которых нередко

встречаются люди пожилого возраста, особое значение приобретает ДАИ «Легкое дыхание», содержащий  $\beta_2$ -агонист короткого действия Сальбутамол-Тева (МНН сальбутамол).

К наиболее эффективной форме доставки ЛС для оказания неотложной помощи при остром БОС относится метод небулайзерной терапии, получивший широкое распространение в России. Преимущества небулайзерной терапии хорошо известны, основными из них являются:

- достаточно высокая легочная депозиция (30–45%) [18];
- возможность использования при жизнеугрожающих состояниях;
- своевременная доставка терапевтической дозы необходимого лекарственного вещества.

К абсолютным показаниям для небулайзерной терапии относятся [18]:

- невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов;
- необходимость доставки препарата в альвеолы;
- быстрое получение лечебного эффекта;
- инспираторный поток менее 30 л/мин;
- неспособность пациента задержать дыхание более 4 с;
- снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг (например, < 735 мл у больного массой 70 кг при норме 1500 мл);
- двигательные расстройства, нарушения сознания.

Одной из форм ЛС для небулайзерной терапии являются Стери-Небы, представляющие пластиковые ампулы, содержащие лекарственный препарат. Стери-Неб содержит одну дозу ЛС, не требующего разведения, и применяется однократно. Небулы по сравнению с распространенными флаконами-капельницами имеют ряд преимуществ:

- в одной пластиковой ампуле Стери-Неба содержится одна доза лекарственного вещества, напротив, во флаконе-

**Таблица 1. Основные фармакологические свойства фенотерола и сальбутамола**

| Наименование препарата, МНН | Скорость наступления бронхолитического эффекта Сходства                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сальбутамол, фенотерол      | Бронхорасширяющий эффект развивается в течение первых 5 мин и продолжается более 4 ч [7]<br>Сальбутамол и фенотерол не имеют существенных различий по скорости наступления и выраженности бронхолитического эффекта [8]                                                              |
|                             | <i>Активность к <math>\alpha</math>- и <math>\beta_1</math>-рецепторам. Различия, побочные эффекты</i>                                                                                                                                                                               |
| Сальбутамол                 | Минимальная (среди короткодействующих $\beta_2$ -агонистов) активность в отношении $\alpha$ - и $\beta_1$ -рецепторов [9]                                                                                                                                                            |
| Фенотерол                   | Большая по сравнению с сальбутамолом активность к $\alpha$ - и $\beta_1$ -рецепторам (влияние на ЧСС, ЧД, уровень $K^+$ в крови, показатели ЭКГ, тремор) [7]. Сопровождается более высоким риском развития тахикардии и тремора по сравнению с эквивалентной дозой сальбутамола [10] |
|                             | <i>Активность к <math>\beta_2</math>-рецепторам. Различия</i>                                                                                                                                                                                                                        |
| Сальбутамол                 | В 10 раз более селективен к $\beta_2$ -рецепторам бронхов по сравнению с фенотеролом и оказывает меньшее кардиотоксичное действие [11]                                                                                                                                               |
| Фенотерол                   | Низкая селективность к $\beta_2$ -адренорецепторам бронхов по сравнению с сальбутамолом [7]                                                                                                                                                                                          |

**Таблица 2. Перечень ингаляционных бронхолитических средств и их фармакологические свойства, применяемые для оказания неотложной помощи больным с острым БОС**

| № п/п | Наименование препарата, одна доза                                                 | Способ доставки, разовая доза |                          | Действие    |          |                      | Кратность применения |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------|----------|----------------------|----------------------|
|       |                                                                                   | ДАИ                           | Небулайзер               | начало, мин | пик, мин | продолжительность, ч |                      |
| 1     | МНН сальбутамол 100 мкг/доза (Сальбутамол-Тева)<br>Саламол Стери-Неб 2,5 мкг/доза | 200–400 мкг                   | 2,5 мкг (2,5 мл)         | 5–15        | 30–60    | 4–6                  | 4–6 раз в сутки      |
| 2     | МНН фенотерол 100 мкг/доза<br>Фенотерол, раствор, 20 мл/флакон                    | 100 мкг                       | 0,5–1,0 мкг (0,5–1,0 мл) | 5–15        | 30–60    | 4–6                  | 4–6 раз в сутки      |
| 3     | МНН ипратропия бромид 20 мкг/доза<br>Ипратропиум Стери-Неб 0,5 мкг/доза           | 40–80 мкг                     | 0,5 мкг (2 мл)           | 5–30        | 60–120   | 4–8                  | 3–6 раз в сутки      |
| 4     | Ипратропия бромид + фенотерол 50 мкг + 20 мкг/доза<br>Раствор, флаконы            | 50 мкг + 20 мкг               | 0,5 + 1,0 мкг (2 мл)     | 5–15        | 30–60    | 6–8                  | 3–4 раза в сутки     |
| 5     | Ипратропия бромид + сальбутамол Стери-Неб 0,5 + 2,5 мкг/доза                      | -                             | 0,5 + 2,5 мкг (2 мл)     | 5–15        | 30–60    | 6–8                  | 3–4 раза в сутки     |

капельнице нет уверенности, сколько лекарственного вещества проингаляровано, сколько доз осталось;

- в Стери-Небах лекарственное вещество находится в виде стерильного изотонического раствора. Препарат всегда готов к использованию, и его качество гарантировано;
- препарат не может быть обсеменен бактериями в условиях стационара, например в случае падения флакончика на пол;
- не нужно воды для разведения;
- по сравнению с флаконами-капельницами Стери-Небы не содержат консервантов, что минимизирует риск аллергизации.

Чем удобны небулы?

- нет риска бактериальной контаминации;
- возможность точного дозирования препарата, нет риска передозировки;

- стабильность состава в течение длительного времени (не «выветривается»);

- удобство использования пожилыми людьми.

В таблице 2 приводится перечень ингаляционных бронхолитических средств и их фармакологические свойства, применяемые для оказания неотложной помощи больным с острым БОС.

Правильное, своевременное применение короткодействующих бронхолитических ЛС в сочетании с глюкокортикостероидами, назначаемыми по показаниям, позволяет успешно оказывать неотложную помощь больным с БА и ХОБЛ при остром БОС.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Workshop Report (updated 2011). [www.ginashtma.org](http://www.ginashtma.org).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011).
3. Show M. 2-agonists, from pharmacological properties to everyday clinical practice. International workshop report (based on a workshop held in London, UK Feb. 28–29, 2002).
4. Bremner P, Woodman K, Burgess C. et al. Comparison of cardiotoxicity and the effect on metabolism formoterol, salbutamol and fenoterol // Eur. Respir. J., Feb. 1993.
5. Lipworth B.J., Newnham D.M., Clark R.A. Comparison of dose-dependent effect on airway and systemic effects of salbutamol and fenoterol in patients with asthma // Thorax. 1995. №50. P. 54–61.
6. Hockley B., Johnson N. Fenoterol versus salbutamol nebulization in asthma // Postgraduate Medical Journal. 1983. №59. P. 504–505.
7. Lipworth D.J., Newnham D.M., Clark R.A. et al. Comparison of dose-dependent effect on airway and systemic effects of salbutamol and fenoterol in patients with asthma // Thorax. 1995. №50. P. 54–61.
8. Bellamy D., Penketh A.A. A cumulative dose comparison between salbutamol and fenoterol metered dose aerosols in asthmatic patients // Postgraduate Medical Journal. 1987. №63. P. 459–461.
9. Show M.  $\beta_2$ -agonists pharmacological properties to everyday clinical practice. International workshop report. London. 2002. P. 28–29.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.