

**М. М. Островський, О. І. Варунків**  
**ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ СХЕМ БРОНХОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ВІРУС-ІНДУКОВАНИХ**  
**ЗАГОСТРЕННЯХ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»*

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СХЕМ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ**  
**ТЕРАПИИ ПРИ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫХ**  
**ОБОСТРЕНИЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**Н. Н. Островский, О. И. Варункив**

*Резюме*

Примерно в 75 % всех случаев обострений бронхиальной астмы (БА) у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы. Существует прямая корреляционная связь между сезонным подъемом заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией и частотой госпитализации в связи с обострением БА.

Усиление эозинофильного воспаления дыхательных путей под воздействием респираторных вирусов приводит к увеличению секреции ацетилхолина, что является основанием для применения в комплексе с противовоспалительными средствами и  $\beta_2$ -агонистами антихолинергических препаратов.

Эффективным средством в лечении больных с обострением БА является фиксированная комбинация  $\beta_2$ -агониста фенотерола и холинолитика ипратропия бромид (Беродуал Н и Беродуал). Сочетание фармакологических компонентов обеспечивает дополнительный (синергический) эффект – более выраженный и продолжительный, чем у каждого компонента в отдельности; более высокий уровень безопасности у больных с сочетанной кардиальной патологией по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистами; влияние на генерализованный нейрогенный медиатор-опосредованный холинергический бронхоспазм; меньшее количество побочных эффектов за счет снижения дозы каждого компонента.

Наиболее эффективным является небулайзерный способ доставки препарата, который позволяет достичь максимальной концентрации лекарственного вещества в респираторной зоне и соответственно более выраженный бронходилатационный эффект.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вирус-индуцированное обострение, ипратропия бромид, фенотерол, небулайзерная терапия.

**Укр. пульмонолог. журнал. 2013, № 1, С. 49–51.**

*Островський Микола Миколайович*  
*ДВНЗ: "Івано-Франківський національний медичний університет"*  
*Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб*  
*Доктор медичних наук, професор*  
*вул. Чорновола, 117а, кв.1, Івано-Франківськ, 76005*  
*Тел.: 380679796690, факс: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru*

**THE CHOICE OF OPTIMAL BRONCHOLYTIC THERAPY**  
**IN VIRUS-INDUCED EXACERBATIONS**  
**OF ASTHMA**

**M. M. Ostrovskiy, O. I. Varunkiv**

*Abstract*

Respiratory viruses are responsible for about 75 % of all cases of exacerbation in adult asthma patients. There is a positive correlation between seasonal outbreaks of acute viral respiratory diseases and frequency of hospitalizations for asthma exacerbations.

An increase of eosinophilic inflammation of respiratory tract, caused by respiratory viruses, intensifies a production of acetylcholine. This effect makes the use of anti-cholinergic agents reasonable in combination with anti-inflammatory compounds and  $\beta_2$ -agonists.

One of highly effective method of treatment of patients with asthma exacerbation is the use of fixed  $\beta_2$ -agonist fenoterol and cholinolytic ipratropium bromide combination (Berodual H and Berodual). A combination of pharmacological agents gives additional (synergic) effect, which is more expressed and lasts longer than in each component alone. The combination is safer than  $\beta_2$ -agonist monotherapy in patients with concomitant heart diseases. It has superior effect on neurogenic mediator-dependent cholinergic bronchoconstriction. Lower doses of drugs, used in combination, cause less side effects.

Nebulizer use is most effective way of delivery of medicine, which allows to reach higher concentrations of broncholytics in respiratory tract, causing maximum bronchodilation.

**Key words:** asthma, virus-induced exacerbation, ipratropium bromide, fenoterol, nebulizer therapy.

**Ukr. Pulmonol. J. 2013; 1: 49–51.**

*Mykola M. Ostrovskyy*  
*Ivano-Frankivsk National Medical University*  
*Head of Chair of Phthysiology and Pulmonology*  
*with courses of occupational diseases*  
*MD, professor*  
*117a/1, Chornovola str., Ivano-Frankivsk, 76005, Ukraine,*  
*Tel.: 380679796690, fax: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru*

Бронхіальна астма (БА) відноситься до одного з найпоширеніших захворювань людини, що вражає всі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного погіршення якості життя, а у частині випадків – до смерті хворих. Вже понад 10 років у всьому світі спостерігається зростання захворюваності на БА та летальності від неї. За офіційними даними в 2000 році число хворих астмою у всьому світі дорівнювало приблизно 160 млн чоловік, а сьогодні ця цифра досягла 300 млн. Достовірних даних щодо поширеності БА в

нашій країні немає, оскільки за офіційними даними цей показник становить 1,5–2 %, в той час як за даними невеликих локальних епідеміологічних досліджень – 5–6 %.

Визначальною клінічною та патогенетичною рисою бронхіальної астми є розвиток бронхообструктивного синдрому, котрий на початкових етапах складається із зворотних компонентів (бронхоспазм, набряк слизової оболонки бронхів та гіперсекреція слизу), що значно погіршує якість життя хворих і переважно є причиною формування та прогресування незворотних змін в організмі – перибронхіального фіброзу та емфіземи легень.

Бронхообструктивний синдром (БОС) – патологіч-

ний стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку при диханні і оцінюється хворим як задишка. В переважній більшості випадків така задишка носить експіраторний характер. Крім суб'єктивних ознак, БОС оцінюється за даними спірометрії.

При зниженні об'єму форсованого видиху за 1-у секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) < 80 % від належної величини і відношення  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  (форсована життєва ємкість легень) < 70 % констатується бронхіальна обструкція. Зниження відношення  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  < 70 % — найбільш ранній прояв БОС, навіть при високому  $\text{ОФВ}_1$ . Саме за вираженістю змін цих функціональних показників встановлюється тяжкість БОС. Хронічним БОС вважається, якщо бронхообструкція реєструється як мінімум 3 рази протягом одного року незалежно від терапії. Від вираженості і стабільності БОС залежить клінічна картина та ефективність лікування хворих на бронхіальну астму.

Залежно від зворотності патогенетичних механізмів бронхіальної обструкції, їх можна розділити на функціональні (зворотні) та органічні (незворотні). Якщо перші й можуть піддаватися зворотному розвитку спонтанно або під впливом лікування, то другі визначаються вираженими змінами структури тканин і практично не зникають під впливом терапії.

Слід зауважити, що для БА, а особливо на початкових її стадіях, характерним є *зворотний компонент* бронхообструкції, котрий складається із спазму гладкої мускулатури, набряку слизової оболонки бронхів та гіперсекреції слизу, що виникають внаслідок великого спектру прозапальних медіаторів (інтерлейкін-8,  $\text{TNF-}\alpha$ , нейтрофільний протеази, вільні радикали). Необхідно відзначити, що зворотність бронхіальної обструкції визначається ступенем гіперреактивності бронхів. Гіперреактивність бронхів визначається як реакція бронхів на різноманітні хімічні, фізичні або фармакологічні подразники, коли бронхоспазм розвивається у відповідь на їх присутність, не викликаючи такої реакції у здорових осіб. Чим вищою є гіперреактивність бронхів і тривалість експозиції провокаційного агента, тим важче і небезпечніше для життя пацієнта протікає БОС.

Холінергічні реакції в бронхолегеневій системі реалізуються за участю мускаринових холінорецепторів, що локалізуються на гладком'язових і залозистих клітинах бронхів, і проявляються бронхоконстрикцією та підвищенням секреції бронхіального слизу. Велике число різних подразників здатне викликати рефлекторну холінергічну бронхоконстрикцію, в тому числі слід пам'ятати, що прозапальні медіатори, подразнюючи блукаючий нерв, сприяють вивільненню ацетилхоліну із холінергічних нервів та активують мускаринові холінорецептори. Чутливі афферентні закінчення виявлені в епітелії нижніх дихальних шляхів, носоглотки і гортані. Таким чином, впливаючи на ці рецептори, рефлекторний бронхоспазм можуть викликати багато подразників, таких як пил, сигаретний дим, хімічні іританти та біологічно активні речовини (гістамін, простагландини, брадікінін та ін.).

*Незворотний компонент* БО визначається емфіземою та перибронхіальним фіброзом. Емфізема формується в основному в результаті виснаження місцевих інгібіторів протеаз і під впливом нейтрофільних протеаз, що руйнують еластичну мембрану альвеол. Внаслідок цього порушуються еластичні властивості легенів, змінюється механіка дихання і формується експіраторний

колапс дихальних шляхів, що і є важливою причиною незворотної бронхообструкції. Сповільнений вихід повітря із легень веде до формування динамічної гіперінфляції (перерозтягнення легень). Наростання функціонального залишкового об'єму порушує функціонування та координацію дихальної мускулатури.

Згідно міжнародних рекомендацій щодо принципів діагностики та лікування БА, контроль астми є пріоритетним завданням перед практичним лікарем, проте в реальному житті це залишається складною проблемою. За даними популяційних кросс-секторальних досліджень в Європі показник поганого контролю БА коливається від 45 до 72 %. Недостатній контроль БА призводить до збільшення кількості загострень бронхіальної астми, частоти госпіталізацій, викликів бригади невідкладної допомоги. Загострення БА – це епізоди прогресуючого погіршення, що характеризуються скороченням вдиху, кашлем, свистячими хрипами, відчуттям закладеності в грудях, розладом дихання.

Класичними причинами розвитку загострень є:

- вірусна інфекція та інфекції верхніх дихальних шляхів;
- раптова відміна кортикостероїдів у гормонозалежних пацієнтів;
- передозування  $\beta_2$ -агоністів;
- медикаментозна алергія на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів;
- реакція на призначення  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих із супутньою патологією;
- медикаментозна алергія на тлі прийому антибіотиків;
- масивний контакт зі специфічним алергеном.

Варто зазначити, що ряд клініко-епідеміологічних даних підтверджує, що приблизно в 75 % усіх випадків загострень БА у дорослих в якості основних тригерів виступають респіраторні віруси. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щорічно складають більше половини всіх гострих захворювань. Існує пряма кореляційна залежність між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ у дорослих і частотою госпіталізації у зв'язку із загостренням БА. Згідно даних різноманітних вірусологічних досліджень бронхіальну обструкцію найчастіше (до 80 % всіх вірус-індукованих загострень БА) здатні викликати риновіруси – віруси родини *Picornaviridae*, близько 15 % – віруси грипу, 5 % – решта респіраторних вірусів.

Незважаючи на підвищений інтерес спеціалістів до вказаної проблеми, на сьогодні єдиного погляду на етіологію вірус-індукованого загострення БА так і не склалися. Вважається, що під час розвитку вірус-індукованої бронхіальної обструкції відбувається збільшення як чутливості, так і сили відповіді бронхів на різні подразники. Окрім того, відбувається посилення основного патогенетичного механізму БА – «еозинофільного» запалення дихальних шляхів, оскільки респіраторні віруси (в першу чергу, рино- та РС-віруси), мають здатність активувати еозинофіли. Активовані еозинофіли, взаємодіючи з нервовими закінченнями, призводять до збільшення секреції ацетилхоліну парасимпатичною нервовою системою.

У нормі виділення ацетилхоліну в бронхах відбувається за принципом зворотного зв'язку, тобто, при підвищенні його рівня відбувається активація  $\text{M}_2$ -холінорецепторів і припиняється виділення ацетилхоліну. У пацієнтів, хворих на БА, при наявності еозинофільної інфільтрації цього не відбувається внаслідок

того, що еозинофіли секретують антагоністи M2-холінорецепторів. У тому випадку, коли M2-рецептори заблоковані, секреція ацетилхоліну різко збільшується: він взаємодіє з M1- і M3-мускариновими рецепторами, що призводить до скорочення гладкої мускулатури бронхів і, відповідно, проявляється бронхоспазмом.

Для купірування бронхообструкції найбільш ефективним шляхом введення лікарських засобів є інгаляційний, через те, що препарат безпосередньо поступає в бронхи і швидко починає діяти. При цьому в дихальних шляхах створюються високі концентрації медикаментів, а в крові концентрація препарату – незначна. Не дивлячись на відмінності в механізмі дії різних бронходилататорів, найважливішою їх властивістю є здатність усувати спазм мускулатури бронхів і полегшувати проходження повітря в легенях.

На сьогодні відповідно до національного та міжнародного консенсусів основою обґрунтованого лікування хворих як в ремісії БА, так і будь-якого її загострення, вважається використання протизапальних препаратів ІГКС у вигляді монотерапії та/або в поєднанні з бронхолітиками – інгаляційними  $\beta_2$ -агоністами швидкої дії чи антихолінергічними препаратами. Проте, варто пам'ятати, що порушення контролю з боку вегетативної нервової системи при вірус-індукованому загостренні БА можуть сприяти бронхіальній гіперреактивності і супроводжуватися посиленням холінергічної та ослабленням адренергічної активності. Крім того, терапія ІГКС на протязі місяця або довше значно зменшує запалення дихальних шляхів, у той же час як бронхіальна гіперреактивність знижується значно повільніше, що потребує додаткового призначення бронхолітика. Саме тому вагус-опосередкований бронхоспазм не може бути ефективно лікований монотерапією  $\beta_2$ -агоністами, а в якості бронхолітичного препарату варто звернутись у сторону використання холінолітиків, котрі здатні блокувати пресинаптичні (M1, M2, M3) рецептори, зменшуючи вплив парасимпатичної нервової системи і блокуючи розвиток бронхоконстрикції у пацієнтів з бронхіальною астмою.

Найбільш вживаним на сьогодні антихолінергічним препаратом є іпратропію бромід – неселективний мускариновий антагоніст. Іпратропію бромід володіє бронходилатуючою дією: розслаблює тонус гладкої мускулатури дихальних шляхів, збільшує об'єм форсованого видиху за 1-у секунду. Препарат зменшує секрецію залоз, в тому числі бронхіальних, попереджує звуження бронхів, яке виникає в результаті вдихання цигаркового диму, холодного повітря, дії різних бронхоконстрикторних речовин. Крім того, холінолітики володіють рядом протизапальних властивостей.

Проте слід враховувати, що холінолітики не впливають на адренергічний компонент бронхообструктивного синдрому. Тому комбінація холінолітиків з  $\beta_2$ -агоністами потенціює бронходилатуючий ефект. Добре відомою є фіксована комбінація фенотеролу і іпратропію броміду (препарати "Беродуал Н" та "Беродуал"). Беродуал Н випускається у вигляді дозованого бесфреонованого інгалятора, а Беродуал – у вигляді розчину для інгаляцій за допомогою небулайзера. Комбінована терапія  $\beta_2$ -агоністами і холінолітиками в

ряді випадків має переваги перед монотерапією кожним із них.

Така комбінація показана при вірус-індукованому загостренні БА, нічний астмі, патології у людей похилого віку (з віком має місце часткове зниження кількості і чутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів, в той час як чутливість M-холінорецепторів не зменшується) і при астмі, індукованій атмосферними полутантами і хімічними ірритантами. Ефективність їх комбінації обумовлюють різні механізми дії:  $\beta_2$ -агоністи діють через симпатичну нервову систему, холінолітики – через парасимпатичну.

Поєднання фармакологічних компонентів забезпечує препаратам Беродуал Н та Беродуал:

- додатковий (синергічний) ефект та більш виражений і тривалий бронхолітичний ефект, ніж у кожного з компонентів;
- більшу безпеку при поєднанні з кардіальною патологією, ніж монотерапія  $\beta_2$ -агоністами;
- більш виражений вплив на генералізований нейрогенний медіатор-опосередкований холінергічний бронхоспазм;
- кращий вплив на секрецію слизу – "волога" астма (M2+M3 – холінорецептори у підслизових залозах);
- зниження дози (менша доза кожного із препаратів в порівнянні з дозами при монотерапії для досягнення того ж ефекту), а отже, менша кількість побічних ефектів;
- можливість застосування як за допомогою дозуючого аерозолу, так і небулайзера;
- відсутність тахіфілаксії при тривалому застосуванні.

Метою лікування загострення астми є щонайшвидше зменшення обструкції дихальних шляхів та гіпоксемії і розробка плану запобігання подальшого погіршення стану. Для якомога швидшого усунення вірус-індукованої бронхообструкції при загостренні БА доцільно використовувати небулайзерний спосіб доставки комбінації холінолітика з  $\beta_2$ -агоністами, що при відсутності системної дії ліків дозволяє створити максимальну концентрацію лікарської речовини в рецепторній зоні і викликає сильну бронходилататорну відповідь; з наступним переходом на використання даної комбінації лікарських засобів у вигляді дозованого інгалятора.

Переваги інгаляційної терапії через небулайзер наступні:

- не потрібно координувати вдих та інгаляції;
- техніка інгаляції легко застосовується для дітей, літніх осіб і тяжко-хворих;
- створення аерозолу з оптимальним розміром частинок;
- можливість введення терапевтично активної дози;
- простота і зручність застосування;
- можливість включення в контур подачі кисню.

Таким чином, хочеться сказати, що стратегія використання холінолітичної терапії в лікуванні загострень БА в цілому та при вірус-індукованих загостреннях зокрема, повністю відповідає сучасній концепції наведений у Глобальній ініціативі по боротьбі з бронхіальною астмою (GINA-2011), адже доповнення терапії іншими контролюючими засобами має переваги перед призначенням вищих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів.