

**М. М. Островський, О. І. Варунків**  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

# Вибір оптимальних схем бронхолітичної терапії при вірус-індукованих загостреннях бронхіальної астми

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 на астму в усьому світі становило близько 160 млн осіб, сьогодні ця цифра досягла 300 млн [3, 5, 12]. Достовірних даних щодо поширеності БА в нашій країні немає, оскільки за офіційними даними цей показник становить 1,5–2 %, у той час як за даними невеликих локальних епідеміологічних досліджень — 5–6 %.

Визначальною клінічною та патогенетичною рисою БА є розвиток бронхообструктивного синдрому, що на початкових етапах складається зі 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, емфіземи легень, гіпертензії в малому колі кровообігу, легеневого серця [2].

Бронхообструктивний синдром (БОС) — патологічний стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку при диханні і оцінюється хворим як задишка. У переважній більшості випадків така задишка має експіраторний характер. Крім суб'єктивних ознак, БОС оцінюється за даними спірометрії.

При зниженні об'єму форсованого видиху за 1 секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) < 80 % від належної величини і відношенні  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  (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 БА.

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, особливо на початкових її стадіях, характерним є зворотний компонент бронхообструкції, що складається зі спазму гладеньких м'язів, набряку слизової оболонки бронхів та гіперсекреції слизу, що виникають внаслідок значного спектра прозапальних медіаторів (інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , нейтрофільні 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 тяжчий і небезпечніший для життя пацієнта перебіг БОС.

Холінергічні реакції в бронхолегеневій системі реалізуються за участі мускаринових холінорецепторів, що локалізуються на гладеньком'язових і залозистих клітинах бронхів і проявляються бронхоконстрикцією та підвищенням секреції бронхіального слизу. Велике число різних подразників здатне викликати рефлекторну холінергічну бронхоконстрикцію, у тому числі слід пам'ятати, що прозапальні медіатори, подразнюючи блукаючий нерв, сприяють вивільненню ацетилхоліну

із холінергічних нервів та активують мускаринові холінорецептори. Чутливі аферентні закінчення виявлено в епітелії нижніх дихальних шляхів, носоглотки і гортані. Таким чином, впливаючи на ці рецептори, рефлексаторний бронхоспазм можуть викликати багато подразників, таких як пил, сигаретний дим, хімічні іританти та біологічно активні речовини (гістамін, простагландини, брадикінін та ін.).

Незворотний компонент БОС визначається емфіземою та перибронхіальним фіброзом. Емфізама 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 призводить до формування динамічної гіперінфляції (перерозтягнення) легень. Наростання функціонального залишкового об'єму порушує функціонування та координацію дихальних м'язів.

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо принципів діагностики та лікування БА контроль астми є пріоритетним завданням практичних лікарів, проте в реальному житті це залишається складною проблемою [3]. За даними популяційних крос-секторальних досліджень в Європі показник поганого контролю БА коливається від 45 до 72 % (Desfougeres J. L. et al., 2006). Недостатній контроль БА призводить до збільшення кількості загострень БА, частоти госпіталізацій, викликів бригади невідкладної допомоги [4, 5]. Загострення БА — це епізоди прогресуючого погіршення, що характеризуються скороченням вдиху, кашлем, свистячими хрипами, розладами дихання, відчуттям закладеності в грудях.

Класичні причини розвитку загострень:

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

Варто зазначити, що ряд клініко-епідеміологічних даних підтверджує, що приблизно у 75 % усіх випадків загострень БА у дорослих основними тригерами є респіраторні віруси [9, 10]. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щорічно становлять більше половини всіх гострих захворювань. Існує пряма кореляційна залежність між сезонним підйомом захворюваності на ГРВІ у дорослих і частотою госпіталізацій у зв'язку із загостренням БА [14]. За даними 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 [23, 24].

Незважаючи на підвищений інтерес фахівців до вказаної проблеми, на сьогодні єдиного погляду на етіологію вірус-індукованого загострення БА не існує. Вважається, що під час розвитку вірус-індукованої бронхіальної обструкції відбувається збільшення як чутливості, так і сили відповіді бронхів на різні подразники. Крім того, відбувається підсилення 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, зумовлюють 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  $M_2$ -холінорецепторів і припиняється виділення ацетилхоліну. У пацієнтів, хворих на БА, за наявності еозинофільної інфільтрації цього не відбувається внаслідок того, що еозинофіли секретують антагоністи  $M_2$ -холінорецепторів. У тому випадку, коли рецептори  $M_2$  блоковані, секреція ацетилхоліну різко збільшується: він взаємодіє з  $M_1$  і  $M_3$ -мускариновими рецепторами, що призводить до скорочення гладеньких м'язів бронхів і, відповідно, проявляється бронхоспазмом.

Для купірування бронхообструкції найбільш ефективним шляхом введення лікарських засобів є інгаляційний, адже препарат безпосередньо надходить у бронхи і швидко починає діяти. При цьому в дихальних шляхах створюються високі концентрації медикаментів, а в крові концентрація препарату — незначна. Незважаючи на відмінності в механізмі дії різних бронходилататорів, найважливішою їх властивістю є здатність усувати спазм м'язів бронхів і полегшувати надходження повітря в легені.

На сьогодні відповідно до національного та міжнародного консенсусів основою обґрунтованого лікування як ремісії БА, так і будь-якого її загострення вважається використання протизапальних препаратів — інгаляційних глюкокортикостероїдів (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 послабленням адренергічної активності. Крім того, терапія ІГКС протягом одного місяця або довше значно зменшує запалення дихальних шляхів, у той час як бронхіальна гіперреактивність знижується значно повільніше, що потребує додаткового призначення бронхолітика (Яшина Л. О., 2006). Саме тому вагус-опосередкований бронхоспазм не може бути ефективно лікований шляхом монотерапії  $\beta_2$ -агоністами, а в якості бронхолітичного препарату перевагу слід

надавати холінолітикам, що здатні блокувати пресинаптичні ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) рецептори, зменшуючи вплив парасимпатичної нервової системи і блокуючи розвиток бронхоконстрикції у пацієнтів з БА [6].

Найбільш вживаним на сьогодні антихолінергічним препаратом є іпратропію бромід — неселективний мускариновий антагоніст [8]. Іпратропію бромід має бронходилатуючу дію: розслаблює тонус гладеньких м'язів дихальних шляхів, збільшує ОФВ<sub>1</sub> [6]. Препарат зменшує секрецію залоз, в тому числі бронхіальних, попереджує звуження бронхів, що виникає в результаті вдихання тютюнового диму, холодного повітря, дії різних бронхоконстрикторних речовин [6, 8]. Крім того, холінолітики мають ряд протизапальних властивостей (Profita M. et al., 2004).

Проте слід враховувати, що холінолітики не чинять впливу на адренергічний компонент БОС. Тому комбінація холінолітиків з  $\beta_2$ -агоністами потенціює бронходилатуючий ефект. Добре відомою є фіксована комбінація фенотеролу та іпратропію броміду (препарати «Беродуал Н» та «Беродуал»). Беродуал Н випускається у вигляді дозованого безфреонового 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, нічній астмі, патології у людей похилого віку (з віком має місце часткове зниження кількості і чутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів, у той час як чутливість М-холіноорецепторів не зменшується) і при астмі, індукованій атмосферними полутантами і хімічними іритантами [6]. Ефективність їх комбінації зумовлюють 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 [28];

- кращий вплив на секрецію слизу — «волога» астма ( $M_2+M_3$ -холіноорецептори у підслизових залозах);

- зниження дози (менша доза кожного із препаратів порівняно з дозами при монотерапії для досягнення того самого ефекту), а отже — меншу кількість побічних ефектів;

- можливість застосування за допомогою як дозуючого аерозолу, так і небулайзера;

- відсутність тахіфілаксії при тривалому застосуванні.

Метою лікування загострення астми є шнайшвидше зменшення обструкції дихальних шляхів і гіпоксемії та розробка плану запобігання подальшому погіршенню стану (Яшина Л. О., 2007). З метою швидшого усунення вірус-індукованої бронхообструкції при загостренні БА доцільно використовувати небулайзерний спосіб доставки комбінації холінолітика з  $\beta_2$ -агоністами, що за відсутності системної дії ліків дозволяє створити максимальну концентрацію лікарської речовини в рецепторній зоні і викликає сильну бронходилатаційну відповідь, з подальшим переходом на використання даної комбінації лікарських засобів у вигляді дозованого інгалятора.

Переваги інгаляційної терапії через небулайзер:

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

Отже, слід зазначити, що стратегія використання холінолітичної терапії у лікуванні загострень БА в цілому та при вірус-індукованих загостреннях зокрема повністю відповідає сучасній концепції, наведеній у Глобальній ініціативі по боротьбі з бронхіальною астмою (GINA-2011) [3, 5], адже доповнення терапії іншими контролюючими засобами має переваги перед призначенням вищих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів.

\*\*\*