

С. В. Зайков, А. П. Гришило, П. В. Гришило
БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ І МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЕФЕКТИВНОЇ КОРЕКЦІЇ

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
 ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

**БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ И ВОЗМОЖНОСТИ
 ЕГО ЭФФЕКТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ**

С. В. Зайков, А. П. Гришило, П. В. Гришило

Резюме

Бронхообструктивный синдром часто осложняет различные заболевания органов дыхания и требует проведения дифференцированных мероприятий по установлению его причины и проведению коррекции.

В статье рассмотрены механизмы развития обратимой и необратимой бронхообструкции, клинические проявления бронхообструктивного синдрома, отличительные особенности бронхообструкции инфекционного и аллергического генеза. Представлена характеристика основных групп лекарственных препаратов (β_2 -агонисты, холинолитики, метилксантины, глюкокортикостероиды), непосредственно или опосредовано устраняющих основные клинические проявления бронхообструктивного синдрома. Приведены отличительные особенности бронхообструкции при наиболее часто встречающихся заболеваниях респираторной системы. Представлены основные направления терапии пациентов с бронхообструктивным синдромом при различных заболеваниях.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, β_2 -агонисты, холинолитики, метилксантины, глюкокортикостероиды, формотерол, флутиказона пропионат.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 4, С. 25–30.

*Зайков Сергій Вікторович
 Національна медична академія
 післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
 Кафедра фтизіатрії і пульмонології
 Доктор медичних наук, професор
 10, вул. Амосова, м. Київ, 03680, Україна
 Тел.: 380503317773, zaikov1960@gmail.com*

**BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME AND OPTIONS
 FOR ITS EFFECTIVE CORRECTION**

S. V. Zaikov, A. P. Grishylo, P. V. Grishylo

Abstract

Bronchial obstruction syndrome often complicates various respiratory diseases and requires differentiated measures to establish its causes and conduct correction.

This article reports the mechanisms of reversible and irreversible airflow obstruction development, clinical manifestations of bronchial obstruction syndrome, distinctive features of infectious and allergic bronchial obstruction. The characteristics of major groups of drugs (β_2 -agonists, anticholinergics, methylxanthines, glucocorticosteroids), directly or indirectly relieving major clinical manifestations of bronchial obstruction syndrome are reviewed. Distinctive features of bronchial obstruction in most common respiratory diseases are presented. The main therapeutic options for patients, suffering from bronchial obstruction syndrome in various diseases are presented.

Key words: bronchial obstruction syndrome, β_2 -agonists, anticholinergics, methylxanthines, glucocorticosteroids, formoterol, fluticasone propionate

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4:25–30.

*Sergii V. Zaikov
 National medical academy for advanced
 training named after P. L. Shupik
 Department of phthysiology and pulmonology
 Doctor of medicine, professor
 10, M. Amosova str., 03680, Kiev, Ukraine
 Tel.: 380503317773, zaikov1960@gmail.com*

Бронхообструктивний синдром (БОС) – один із найбільш поширених у медичній практиці патофізіологічних порушень функції зовнішнього дихання, що є характерним для близько ста гетерогенних захворювань. БОС є узагальненим терміном комплексу специфічних клінічних проявів порушення бронхіальної прохідності, що базується на звуженні або оклюзії дихальних шляхів і подальшим збільшенням опору потоку повітря при вентиляції [1, 10]. БОС або синдромом бронхіальної обструкції називається патологічний стан, пов'язаний з порушенням бронхіальної прохідності. БОС не є самостійною нозологічною одиницею, а являє собою збірне поняття і може зустрічатися при багатьох респираторних і навіть нереспираторних захворюваннях. З біологічної точки зору він має захисно-приспосувальний характер, перешкоджаючи проникненню різних сторонніх агентів в альвеоли і попереджаючи таким чином розвиток пневмонії [6–8].

Виникнення БОС, особливо за умови його несвоєчасної або неадекватної корекції, негативно впливає на клінічний перебіг і прогноз захворювань, які призвели до його розвитку. У зв'язку з цим у практиці необхідно приділяти особливу увагу його своєчасній діагностиці та лікуванню.

Клінічно БОС проявляється наступними типовими ознаками:

- задишкою, як правило, експіраторного характеру, яка посилюється при фізичному навантаженні;
- розвитком нападів ядухи;
- сухим нападоподібним або малопродуктивним кашлем із відходженням в'язкого мокротиння;
- участю допоміжної мускулатури в акті дихання;
- ослабленням голосового тремтіння;
- тимпанічним або коробковим відтінком перкуторного звуку;
- подовженням фази видиху;
- появою експіраторних шумів у вигляді свистячого, шумного дихання, при аускультатії або чутного на відстані, розсіяних сухих хрипів;
- наявністю при тяжкому ступені БОС вимушеного положення тіла пацієнта – сидячи з фіксацією плечового поясу і ціанозом видимих слизових оболонок.

Крім зазначених клінічних ознак, для діагностики БОС також необхідні дані спірометрії [9–11]. Так, при зниженні показника об'єму форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ₁) < 80 % від належної величини і відносини ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсованої життєвої ємності легень) < 70 % або 0,7 констатується бронхіальна обструкція. Зниження індексу Генслера (відношення

ОФВ₁/ФЖЄЛ) < 70 % відноситься до найбільш ранніх проявів БОС, навіть при високому (> 80 %) значенні показника ОФВ₁. Дані показники є діагностичним критерієм бронхіальної обструкції і служать для визначення ступеня тяжкості БОС.

В основі розвитку БОС лежать функціональні (зворотні) і органічні (незворотні) зміни [4, 5, 9–11]. До функціональних механізмів бронхообструкції відносяться бронхоспазм, запальна інфільтрація, набряк і гіперплазія слизової оболонки, мукоциліарна недостатність, гіперсекреція в'язкого слизу. Спазм гладкої мускулатури і гіперсекреція слизу відбуваються в результаті впливу на слизову дихальних шляхів таких тригерних факторів, як алергени, полутанти, інфекція та інші. У відповідь на це реакцією з боку органів дихання є виділення медіаторів запалення, які подразнюють закінчення п. vagus і сприяють виділенню ацетилхоліну, який активує мускаринові холінорецептори. Активація даних рецепторів викликає холінергічну бронхоконстрикцію і гіперсекрецію бронхіального слизу. При цьому також виникає різке повнокров'я судин мікроциркуляторного русла в стінці бронхів і відзначається підвищення їх проникності. Все це призводить до набряку слизової оболонки і підслизового шару бронхів, інфільтрації їх опасистими клітинами, базофілами, еозинофілами, лімфоцитами і плазмоцитами. До органічних (незворотних) механізмів бронхообструкції відносяться перибронхіальний фіброз, рубцевий стеноз бронха, здавлення бронха об'ємним процесом ззовні або емфізематозною тканиною, об'ємні утворення в просвіті бронхів. Таким чином, незворотний компонент бронхообструкції в основному визначається емфіземою і перибронхіальним фіброзом. Емфізема формується, як правило, в результаті виснаження місцевих інгібіторів протеаз внаслідок оксидативного стресу і під впливом нейтрофільних протеаз, що руйнують еластичну строму альвеол. Внаслідок цього порушуються еластичні властивості легень, змінюється механіка дихання і формується експіраторний колапс дихальних шляхів, який при цьому є важливою причиною незворотності бронхообструкції. Уповільнення спорожнення легень призводить до формування динамічної гіперінфляції (перерозтягнення) легень, а наростання функціонального залишкового об'єму порушує функціонування та координацію дихальної мускулатури, призводить до її стомлення, що в свою чергу ще більше посилює вентиляційні порушення [1, 2, 10, 11].

У зв'язку з усім вищесказаним слід підкреслити, що розвиток клінічних проявів БОС незалежно від його етіології вимагає від лікаря застосування термінових або навіть невідкладних заходів по ліквідації бронхообструкції саме за допомогою впливу на зворотний її компонент, оскільки ефективно впливати на незворотний компонент бронхообструкції вкрай проблематично.

На практиці [2, 5, 6, 10] частіше БОС прийнято поділяти наступним чином.

З причин його розвитку:

- інфекційний (ГРВІ, бронхіт, бронхіоліт, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, туберкульоз та ін.);
- алергічний (бронхіальна астма, екзогенний алергічний альвеоліт, бронхолегеневий аспергільоз);
- обтураційний (чужорідні тіла дихальних шляхів);
- гемодинамічний (захворювання серцево-судинної системи з розвитком серцевої недостатності, частіше за лівошлуночковим типом);
- пов'язаний з патологією гастроезофагеальної зони;

- пов'язаний з патологією періоду новонародженості;
- внаслідок тимомегалії (у дітей перших 2 років життя) та ін.

За тривалістю БОС:

- гострий (до 10 днів);
- зтяжний (більше 10 днів);
- рецидивний;
- безперервно рецидивний.

За тяжкістю бронхообструкції (на підставі даних спірометрії):

- легкий ступінь;
- середньо тяжкий;
- тяжкий;
- прихована бронхообструкція.

Крім того, можна виділити групу захворювань (а всього їх налічується більше 100), що супроводжуються обов'язковим розвитком бронхообструкції (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, емфізема легень) і факультативним її формуванням (наприклад, гострий бронхіт, туберкульоз легень, саркоїдоз легень, пневмокоінози, пневмомікози, ідіопатичний фіброз легень, паразитарні ураження, пухлини легень, захворювання серцево-судинної системи з розвитком лівошлуночкової недостатності та ін.) [10].

У зв'язку з вищесказаним діагностичний алгоритм при БОС вимагає:

- встановлення наявності бронхіальної обструкції (поєднання клінічних і функціональних порушень, характерних для цього синдрому);
- встановлення етіології захворювання, що викликало розвиток БОС;
- проведення в кожному конкретному випадку диференціальної діагностики з іншими можливими причинами БОС;
- виключення причин синдрому «шумного дихання» або wheezing, не пов'язаних з БОС (особливо актуально в педіатричній практиці).

Частіше, особливо в педіатрії, проводиться диференціальна діагностика БОС алергічного та інфекційного генезу [4, 5]. У таблиці наводяться відповідні ознаки, на підставі яких практичний лікар може успішно вирішити це завдання.

У практичній діяльності лікаря частіше доводиться мати справу з БОС інфекційної (ХОЗЛ) і алергічної (БА) природи, у зв'язку з чим ми нижче більш детально зупинимося на підходах до діагностики та лікування саме цих причин розвитку бронхообструкції. Так, БОС є головною ланкою патогенезу ХОЗЛ, яка визначає швидкість прогресування захворювання, стадію процесу, можливість виникнення різних ускладнень і зрештою прогноз для хворого. При цьому необоротність бронхообструкції та її неухильне прогресування, особливо при відсутності адекватної терапії, є відмінними ознаками ХОЗЛ. При БА механізми бронхообструкції насамперед пов'язані з алергічним запаленням і є його наслідком. В результаті такого запалення виділяється значна кількість медіаторів, що сприяють формуванню набряку слизової оболонки, спазму гладкої мускулатури бронхів, гіперсекреції, дискринії, пошкодження епітелію та ін. Для БА характерний нападаподібний характер бронхообструкції, компенсація якої і є основним показником контролю над перебігом цього захворювання.

У зв'язку з наявністю різних причин розвитку БОС лікування пацієнтів повинно припускати:

- диференційований підхід з урахуванням всіх можливих механізмів патогенезу бронхіальної обструкції;

- першочергову спрямованість на усунення причини розвитку БОС.

З метою усунення клінічних проявів БОС найбільше значення в клініці мають бронхолітичні препарати (бронходилататори), основними властивостями яких є здатність усувати спазм мускулатури бронхів і полегшувати надходження повітря в легені. Бронходилататори доцільно застосовувати в інгаляційній формі, оскільки саме такий шлях їх введення сприяє:

- швидкому початку дії препаратів;
- створенню ефективної концентрації діючої речовини в бронхіальному дереві при незначній концентрації його в системному кровоотоці;
- мінімізації побічних ефектів терапії;
- зручності корекції дози препарату.

Таблиця

Диференціальна діагностика БОС алергічного і інфекційного генезу [4, 5 з нашими доповненнями]

Ознаки	Інфекція	Алергія
Епідеміологія	Контакт з хворим на ГРВІ	Контакт з побутовими, пиловими та іншими інгаляційними алергенами
Спадковість	Не обтяжена	Спадкова схильність до atopії
Клінічна картина	Підвищення температури тіла, інтоксикація та інші ознаки інфекційного процесу	Температура тіла в нормі, інтоксикація відсутня
Стійкість клінічних ознак БОС (кашель, wheezing, тимпаніт, сухі свистячі і різнокаліберні вологі хрипи)	Характерна циклічність патологічного процесу	Типова лабільність клінічних ознак протягом доби і в динаміці спостереження
Адаптація до бронхообструкції	Виражена дихальна недостатність	Достатня адаптація до бронхообструкції
Тривалість БОС	Частіше 1–2 тижня	Різна, залежить від експозиції і елімінації алергену
Оборотність бронхообструкції	Може бути оборотна та необоротна	Зазвичай оборотна
Рецидиви	Рідко, за виключенням випадків персистенції вірусу	Дуже характерні
Імунофлюоресцентне дослідження носоглоткових змивів	Знаходять антигени вірусів RS, парагрипу, аденовірусу та ін.	Частіше негативні
Зростання титру антитіл до вірусів в реакціях РСК, РНГА	Характерне	Не характерне
Імунологічне дослідження	Може бути зниження клітинного імунітету, підвищення рівня ЦІК	Підвищення Ig E, може бути зниження Ig A, рівень ЦІК частіше в нормі
Еозинофілія крові та мокротиння	Не типові	Дуже характерні
Шкірні тести з інгаляційними алергенами	Негативні	Позитивні
Гіперчутливість до інгаляційних алергенів в тестах in vitro	Відсутня	Наявна
Бронхіальна гіперчутливість	Не типова	Типова
Інвазія гельмінтами	Як в популяції	Буває частіше

Сучасні бронходилататори за механізмами дії поділяються на препарати, які відтворюють дію адренергічної стимуляції (симпатоміметики або β_2 -агоністи), блокуючі бронхозвужуючий вплив ацетилхоліну на бронхи (холінолітики або холіноблокатори або антихолінергічні), комбіновані засоби і теофілін (метилксантини). В свою чергу всі ці препарати поділяються на засоби короткої і пролонгованої дії. Інгаляційними β_2 -агоністами короткої дії є сальбутамол і фенотерол. До їх основних властивостей відносяться стимуляція β_2 -адренорецепторів, розслаблення гладкої мускулатури бронхів, зниження гіперреактивності дихальних шляхів, поліпшення мукоциліарного кліренсу, зниження судинної проникності і ексудації плазми (проти набрякова дія), стабілізація мембран опасистих клітин і зменшення викиду медіаторів запалення. Перевагою цих препаратів є також швидкий (уже через 3–5 хвилин), виражений бронхолітичний ефект протягом 3–6 годин. Однак при цьому препаратам цієї групи властива і досить значна кількість побічних ефектів, особливо при частому (більше 4–6 разів на добу) використанні. До них відносяться тремор внаслідок прямої дії препарату на β_2 -адренорецептори скелетної мускулатури, тахікардія, яка може бути пов'язана або з прямим впливом на β -адренорецептори передсердь, або розвиватися під впливом рефлекторної відповіді внаслідок периферичної вазодилатації через β_2 -рецептори. Більш рідкісними і менш вираженими ускладненнями терапії β_2 -агоністами короткої дії є гіпокаліємія, гіпоксемія і дратівливість, а також швидке зниження лікувального ефекту при повторному застосуванні даних лікарських препаратів.

До інгаляційних β_2 -агоністів тривалої дії відносяться сальметерол, формотерол та індакатерол. Їх характерною особливістю є тривалість терапевтичного ефекту близько 12–24 години, в зв'язку з чим в комбінації з протизапальними засобами їх логічно застосовувати для проведення планової терапії пацієнтів, які страждають БА та / або ХОЗЛ. Сальметерол, індакатерол і формотерол здатні розслабляти гладку мускулатуру бронхів, покращувати мукоциліарний кліренс, зменшувати судинну проникність і вивільнення медіаторів з опасистих клітин і базофілів, забезпечувати тривалий захист від впливу тригерних факторів, що призводять до бронхообструкції. Однак необхідно мати на увазі, що ці препарати, на відміну від лікування пацієнта з ХОЗЛ, не рекомендуються для проведення монотерапії БА, а також існує певний ризик зниження їх бронходилататорного ефекту при тривалому застосуванні. Побічні ефекти при їх використанні можуть бути ідентичними для β_2 -агоністів короткої дії.

Слід зазначити, що з двох вищенаведених представників пролонгованих β_2 -агоністів – сальметерол і формотерол (останній представлений в Україні препаратом «Зафірон», фармацевтична компанія «Адамед», Польща) – суттєво відрізняються за своїми фармакологічними характеристиками. Так, сальметерол володіє вираженою ліпофільністю. Він первинно проникає у клітинну мембрану, а потім дифундує до рецептора, забезпечуючи тривалу дію (до 12 годин). Проте діяти він починає лише через 20–30 хвилин. Натомість формотерол є гідро- і ліпофільним, завдяки чому забезпечується не тільки тривалий ефект, але й швидкий початок дії (протягом 1–3 хвилин). Формотерол є повним агоністом β_2 -рецепторів, тобто, він здатен спровокувати повне розслаблення скорочених гладких м'язів бронхів (> 80 %) у порівнянні з парціальним (частковим) β_2 -агоністом сальметеролом (релаксація близько 65 %). Окрім

того, повний агоніст формотерол володіє більшою бронхопротекторною дією проти прямих і непрямих бронхоконстрикторних стимулів. Можливо, ці відмінності у фармакологічних властивостях препаратів можуть пояснити той феномен, що в деяких хворих на БА не досягається відповідь на терапію салметеролом. Формотерол гальмує вивільнення гістаміну і лейкотрієнів з пасивно сенсibiliзованих легень людини. Препарат ефективно попереджує бронхоспазм, спровокований алергенами, фізичними навантаженнями, холодним повітрям, гістаміном або метахоліном. Оскільки бронхорозширюючий ефект формотеролу спостерігається впродовж 12 годин після інгаляції, підтримуюча терапія, для якої його рекомендують застосовувати двічі на добу, дозволяє у більшості випадків забезпечувати необхідний контроль бронхоспазму при БОС як вдень, так і вночі. Для формотеролу також характерний дозозалежний ефект – при підвищенні дози відбувається більш виражена бронходилатація, при цьому частота побічних реакцій не збільшується, тому формотерол безпечний навіть у високих дозах. Поєднання швидкого початку дії і можливості багаторазового застосування дозволило рекомендувати формотерол (Зафірон) як препарат “необхідності”. Згідно з результатами проведених досліджень підвищення дози інгаляційних глюкокортикостероїдів не є настільки ефективною, як їхня комбінація з пролонгованими β_2 -агоністами (рівень доказовості А). Це дозволило ввести цю групу препаратів у схему базисної терапії при середньоважкій та важкій формі бронхіальної астми.

Основними представниками холінолітиків є іпратропію бромід (препарат короткої дії – до 8 годин), тіотропію бромід та глікопіронію бромід: (препарати тривалої дії – до 24 годин). Механізм бронхолітичної дії холінолітиків обумовлений блокадою мускаринових холінорецепторів, внаслідок чого пригнічується рефлекторне звуження бронхів, викликане подразненням іритативних холінергічних рецепторів, і знижується тонус блукаючого нерва. У міжнародних і вітчизняних документах, присвячених питанням лікування хворих на ХОЗЛ і деяких категорій пацієнтів з БА, ці препарати позначені як засоби вибору для терапії ХОЗЛ і в якості додаткових бронходилатаційних засобів при БА середнього та важкого ступеня тяжкості в осіб похилого, старечого і дитячого віку. До характерних особливостей холінолітиків відносяться повільний початок їх дії (через 30–60 хвилин), відсутність кардіотоксичності, що робить їх препаратами вибору для пацієнтів з кардіологічними і циркуляторними порушеннями, а також для пацієнтів похилого та старечого віку, відсутність звикання і зниження ефективності при повторному застосуванні, незначна кількість побічних ефектів у вигляді сухості і гіркого смаку в роті. Слід зазначити, що позитивні ефекти холінолітиків не вичерпуються тільки їх бронходилатаційним ефектом. Вони здатні також знижувати чутливість кашльових рецепторів і секрецію в'язкого мокротиння, зменшувати споживання кисню дихальними м'язами. Недоліком холінолітиків короткої дії є більш повільний початок дії порівняно з β_2 -агоністами, який можна усунути за допомогою застосування їх разом в одній лікарській формі. Слід відмітити, що такий холінолітик тривалої дії, як тіотропію бромід, в останні роки міцно зайняв своє місце поряд з β_2 -агоністами тривалої дії в терапії БОС при ХОЗЛ і важких формах БА.

До комбінованих бронходилататорів відноситься комбінація іпратропію броміду і фенотеролу, яка дозволяє поєднати в собі всі переваги β_2 -агоністів і холінолітиків. Дія лікарських засобів при цьому є синергічною. Але така комбінація двох

бронходилататорів короткої дії має і певні недоліки, оскільки, по-перше, комбінованим інгалятором пацієнти вимушені користуватися декілька разів на добу, по-друге, вона не зовсім підходить до застосування з метою тривалої терапії хворих на ХОЗЛ та БА.

Метилксантини (теофілін, доксофілін) при пероральному або парентеральному застосуванні надають порівняно слабкий бронходилатаційний ефект порівняно з вищевказаними препаратами, але позитивно впливають на дихальну мускулатуру, покращують виділення мокротиння, стимулюють дихальний центр, мають слабку протизапальну дію. Теофілін короткої дії тривалий час в нашій країні, на жаль, був чи не основним препаратом для зняття бронхообструкції. Причини цього служили низька вартість цього засобу, ефективність, простота застосування, недостатня інформованість лікарів про його численні побічні ефекти, а також про наявність інших ефективних і багато більш безпечних методів терапії БОС. Так, теофілін короткої і пролонгованої дії, володіючи бронхолітичною і незначною протизапальною активністю, нерідко викликає нудоту, блювоту, головний біль, збудження, гастрозофагеальний рефлюкс, часте сечовипускання, аритмію, тахікардію та ін. У зв'язку з цим метилксантини рекомендовано використовувати тільки в якості додаткового бронходилататору при лікуванні БА і ХОЗЛ в тих випадках, коли у частини хворих стандартна інгаляційна бронходилатаційна терапія все ж недостатньо ефективна.

Як ми зазначали вище, в терапії БОС часто виникає необхідність в комбінації бронхолітиків з протизапальними засобами, до яких відносять кромони, модифікатори лейкотрієнів і особливо інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС). Дана група лікарських засобів хоча і не має прямої бронходилатаційної дії, але здатна значно посилювати бронходилатацію шляхом ефективного впливу на запальний процес в бронхіальному дереві. Кромони останнім часом вкрай рідко використовуються і лише в дитячій практиці. Модифікатори лейкотрієнів можуть застосовуватися в якості монотерапії пацієнтів з БА, але частіше в комбінації з ІГКС з метою зменшення дози останніх. Вони не застосовуються у хворих на ХОЗЛ. ІГКС показані майже всім пацієнтам з БА, гострим обструктивним бронхітом і ХОЗЛ, якщо при останньому доведена ефективність терапії при пробному застосуванні даної групи препаратів. В останні роки серед ІГКС частіше застосовуються препарати, що містять будесонід, флутиказон і мометазон.

В даний час загально визнано, що найкращим способом доставки лікарських засобів в дихальні шляхи є інгаляційний шлях. Це пов'язано з максимально швидким надходженням речовини в дихальні шляхи, її високою місцевою та низькою системною активністю, зниженням частоти і проявів системних побічних ефектів. Природно, що диспергирована лікарська речовина має більшу активність, але кінцева ефективність терапії залежить від її дози, системи доставки в дихальні шляхи, наявності пропеленту, техніки інгаляції, дисципліни пацієнта та інших факторів. Багаторічна практика показала, що спосіб доставки препарату впливає на кінцевий результат лікування нітрохи не менше, ніж сам лікарський засіб. Так, наприклад, стандартними дозованими аерозольними інгаляторами не можуть ефективно користуватися більше 70 % пацієнтів з БОС через необхідність синхронізації вдиху з натисканням на балончик доставкового пристрою [3]. У зв'язку з цим в останні роки в терапії БОС знайшли широке застосування порошкові інгалятори (турбухалер, мультидиск, аеролайзер, новолайзер,

хендіхалер, бризхалер, циклохалер). Дані доставкові пристрої компактні, надійні, прості у використанні і, як правило, забезпечені лічильником доз. Викид дози препарату при їх використанні відбувається автоматично при вдиху пацієнта, що дозволяє ефективно вирішити проблему дискоординації вдиху і активації доставкового пристрою, значно поліпшити надходження лікарського засобу в дихальні шляхи, істотно підвищити його ефективність і усунути частоту побічних ефектів, що може бути пов'язано з наявністю пропеленту.

Основні напрямки оптимізації лікування пацієнтів з БОС, обумовленим наявністю БА або ХОЗЛ, з використанням ІГКС, а також зниження ризику їх побічної дії полягають в розробці нових молекул ІГКС або їх модифікації, вдосконаленні засобів доставки лікарського препарату. Саме за цим напрямком пішла фармацевтична компанія «Адамед» (Польща) при розробці препарату Флутіксон, діючою речовиною якого є флутиказону пропіонат. В основу даного лікарського засобу було покладено ідею створення інноваційної структури флутиказону пропіонату, що доставляється в дихальні шляхи за допомогою циклохалеру нового покоління Fantasmio, що дозволило б при введенні тільки половинної його дози отримати еквівалентний терапевтичний ефект традиційній формі випуску (багатодозовий порошковий інгалятор Дискус) зазначеного ІГКС. При цьому капсула для сухопорошкового дозованого інгалятора, яка містила 125 мкг інноваційного флутиказону пропіонату, виявилася еквівалентна 250 мкг стандартного флутиказону пропіонату, чого вдалося досягти за допомогою значного підвищення в складі препарату Флутіксон дрібних частинок діючої речовини розмірами від 2 до 5 мкм. Необхідно відзначити, що рівна терапевтична ефективність інноваційної форми флутиказону пропіонату (Флутіксон з доставковим пристроєм – циклохалером нового покоління Fantasmio з капсулами по 125 мкг і 250 мкг) і традиційної форми його випуску (багатодозовий порошковий інгалятор Дискус в дозах 250 мкг і 500 мкг) була продемонстрована в 12-тижневому курсі терапії хворих на бронхіальну астму [12].

Таким чином, поява інноваційної форми флутиказону пропіонату (Флутіксон з доставковим пристроєм – циклохалером нового покоління Fantasmio) сприятиме досягненню клінічних ефектів терапії пацієнтів при використанні менших доз флутиказону пропіонату, зниженню ризику розвитку побічних явищ при тривалому застосуванні ІГКС, підвищенню комплаєнтності пацієнтів і поліпшенню якості їх життя.

Слід також зупинитися на деяких особливостях терапії БОС, пов'язаного з захворюваннями, які найбільш часто проводять до його розвитку. БОС може нерідко виникати при ГРВІ (особливо в дитячому віці) у вигляді гострого обструктивного бронхіту і носити при цьому персистуючий характер.

Найбільш часто розвиток БОС в таких випадках пов'язаний з респіраторно-синцитіальним вірусом (близько 50 %), рідше вірусом парагрипу та ще рідше з вірусами грипу і аденовірусами. Основною причиною розвитку БОС при вірусній інфекції вважають блокуючий вплив вірусів на М2-рецептори, внаслідок чого розвивається гіперреактивність бронхів і бронхоспазм [7, 8]. Крім того, порушення контролю з боку вегетативної нервової системи також можуть сприяти бронхіальній гіперреактивності і супроводжуватися посиленням холінергічної та ослабленням адренергічної активності [2, 6, 11]. У зв'язку з цим основу бронхолітичної терапії при даній формі БОС складають β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол, фенотерол), анти-

холінергічні препарати (іпратропію бромід) та їх комбінація. Крім того, важливе використання протівірусних препаратів (інтерферон, протигрипозний або полівалентний гаманглобулін, занамівір для інгаляцій, ремантадин). Велике значення відіграє і поліпшення дренажної функції бронхів (активна оральна регідрація, відхаркувальні і муколітичні препарати, масаж, постуральний дренаж, дихальна гімнастика). Теофілін в лікуванні БОС при ГРВІ використовуються вкрай рідко, зате в ряді випадків виникає необхідність у застосуванні ІГКС (наприклад, Флутіксону). Антигістамінні препарати (бажано 2-го покоління) призначаються тільки у випадках загострення супутніх алергічних захворювань.

ХОЗЛ і БА є одними з найбільш частих причин розвитку БОС. Схеми базисної терапії ХОЗЛ включають регулярний прийом бронхолітичних препаратів (холінолітики короткої та пролонгованої дії, переважно тіотропію бромід, β_2 -агоністи короткої та пролонгованої дії (наприклад, Зафірон), метилксантини або їх комбінації). В останні роки в терапії хворих на ХОЗЛ важливе значення набули також ІГКС (наприклад, Флутіксон). За показаннями пацієнтам з ХОЗЛ також призначаються антибактеріальні (макроліди, амінопеніциліни, респіраторні фторхінолони), відхаркувальні і муколітичні препарати. Відомо, що при БА в результаті алергічного запалення виникає БОС, обумовлений гострим бронхоспазмом, набряком стінки бронха, обтурацією слизом і пізніше структурними змінами (ремоделюванням) в стінці бронха [11]. Найбільш ефективними препаратами для контролю БА є сучасні ІГКС на основі флутиказону (наприклад, Флутіксон), мометазону, будесоніду, при більш легкому перебігу БА можливе застосування модифікаторів лейкотрієнів. В якості бронхолітичної терапії при БА, також як і при ХОЗЛ, рекомендуються β_2 -агоністи короткої та пролонгованої дії (наприклад, Зафірон), холінолітики короткої і пролонгованої дії, їх комбінації, рідше метилксантини. Муколітичну та відхаркувальну терапію проводять в індивідуальних випадках, оскільки вказані препарати не входять до стандартів лікування пацієнтів з ХОЗЛ та БА. Антигістамінні препарати призначаються лише при поєднанні БА з іншими алергічними захворюваннями, частіше з алергічним ринітом.

БОС може нерідко виникати також при неспецифічному (пневмонія) і специфічному (туберкульоз) ураженні легеневої паренхіми. Якщо про можливість розвитку БОС при пневмонії відомо досить давно, то лише останніми роками звернуто увагу на те, що БОС супроводжує туберкульоз легенів, погіршуючи перебіг основного захворювання [9–11]. БОС зустрічається при всіх формах туберкульозу, а частота його виявлення залежить від тривалості перебігу специфічного процесу і вираженості залишкових змін в легенях. Наявність бронхіальної обструкції при туберкульозі призводить до місцевого погіршення газообміну, розвитку гіпоксемії і гіперкапнії, порушення бронхіальної прохідності, розвитку дихальної недостатності, формування хронічного легеневого серця, що, в свою чергу, є причиною високої інвалідизації і смертності хворих на хронічні форми туберкульозу. Так, за даними Е.І. Шмелева [9], функціонально оборотний характер обструктивних порушень при туберкульозі за даними бронходилатаційного тесту зустрічається в 44–88 % випадків. У зв'язку з цим для зниження частоти необоротних порушень функції зовнішнього дихання хворим поряд з антимікобактеріальною хіміотерапією доцільно призначати сучасні бронхолітичні препарати, аналогічні тим, що застосовуються при ХОЗЛ і БА [9].

У практичному відношенні завжди важливим є питання про те, чи завжди необхідно компенсувати БОС, що розвинувся під час тєї чи іншої патології. На думку більшості авторів [2, 3, 9, 10], при наявності захворювань, які обов'язково супроводжуються бронхообструкцією (БА, ХОЗЛ), її усунення є обов'язковим. Індивідуальним підхід до вирішення цього питання може бути лише при захворюваннях, при яких БОС носить факультативний характер. У цих випадках доцільність застосування бронходилататорів визначається виразністю, тривалістю існування, впливом БОС на перебіг основного процесу і тими незручностями, які він завдає хворому. Отже, БОС при багатьох захворюваннях потребує лікування, а при ряді з них усунення цього синдрому взагалі служить ключовим чинником, що визначає ефективність проведеної терапії. Основні напрямки терапії БОС при різних захворюваннях можна звести до наступного [10]:

- специфічні втручання, спрямовані на усунення причини розвитку БОС (усунення чинників ризику, насамперед куріння, антибактеріальна терапія, протитуберкульозні препарати, протизапальна терапія глюкокортикоїдами, хірургічні втру-

чання – редукція об'єму легень, видалення новоутворень, пластичні операції);

- неспецифічні втручання, спрямовані на усунення бронхіальної обструкції (β_2 -агоністи, холінолітики, метилксантини).

При цьому практично завжди виникає необхідність поєднання специфічних і неспецифічних методів терапії БОС. І якщо при різних захворюваннях застосування специфічних методів в тій чи іншій мірі індивідуалізовано, то принципи бронходилатативної терапії при різних нозологічних формах мають багато спільного.

Таким чином, бронхообструктивний синдром часто супроводжує різні захворювання респіраторної системи. Найбільш частими причинами його розвитку є інфекційні та алергічні хвороби органів дихання. Всі пацієнти з бронхообструктивними порушеннями потребують комплексного обстеження для встановлення причини їх розвитку. Сучасні підходи до терапії хворих з бронхіальною обструкцією повинні бути диференційованими і включати в себе обов'язкове використання бронхолітичних і за показаннями протизапальних, антибактеріальних, протівірусних, муколітичних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайков, С. В. Бронхообструктивний синдром: принципи діагностики і терапії [Текст] / С. В. Зайков // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – №1. – С. 45–49.
2. Зайцева, О. В. Бронхообструктивний синдром у дітей [Текст] / О. В. Зайцева // Педіатрія. – 2005. – № 4. – С. 94–104.
3. Зайцева, О. В. Пути оптимізації терапії бронхообструктивного синдрому у дітей [Текст] / О. В. Зайцева // Педіатрія. – Приложение к Consilium Medicum. – 2006. – Т. 08, № 4.
4. Ласица, О. И. Бронхиальная астма в практике семейного врача [Текст] / О. И. Ласица, Т. С. Ласица. – Киев: ЗАО «Атлант UMS». – 2001. – 263 с.
5. Ласица, О. И. Алергологія дитячого віку [Текст] / О. И. Ласица, Т. С. Ласица, С. М. Недельська. – К.: «Книга плюс». – 2004. – 367 с.
6. Овсянникова, Е. М. Бронхообструктивний синдром інфекційного генезу у дітей [Текст] / Е. М. Овсянникова // Педіатрія. Приложение к Consilium Medicum. – 2005. – Т. 07, № 2.
7. Островський, М. М. Бронхообструктивний синдром і шляхи його корекції [Текст] / М. М. Островський // Здоров'я України. – 2009. – № 11–12. – С. 36–37.
8. Островський, М. М. Бронхообструктивний синдром і шляхи його корекції [Текст] / М. М. Островський // Здоров'я України. – 2009. – №13–14. – С. 40–41.
9. Шмелев, Е. И. Бронхообструктивний синдром і його корекція у больных туберкулезом [Текст] / Е. И. Шмелев // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 06, № 4.
10. Шмелев, Е. И. Бронхообструктивний синдром – универсальное патологическое состояние в пульмонологии [Текст] / Е. И. Шмелев // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 5 (6). – С. 24–28.
11. Юдина, Л. В. Бронхообструктивний синдром: возможности современной терапии [Текст] / Л. В. Юдина // Здоров'я України. – 2007. – № 20. – С. 54–55.
12. Kupryś-Lipińska, I. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice... [Text] / I. Kupryś-Lipińska, D. Tworek, F. Vanderbist et al. // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2013. – Vol.81. – P. 2–10.

REFERENCES

1. Zaykov SV. Bronkhoobstruktivnyy sindrom: printsipy diagnostiki i terapii (Bronchial obstruction: diagnosis and therapy principles). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;No 1:45–49.
2. Zaytseva OV. Bronkhoobstruktivnyy sindrom u detey (Bronchial obstruction in children). Pediatriya. 2005;No 4:94–104.
3. Zaytseva OV. Puti optimizatsii terapii bronkhoobstruktivnog sindroma u detey (Ways of optimization of treatment of bronchial obstruction in children). Consilium medicum: Pediatriya. 2006;No 4(8).
4. Lasitsa OI, Lasitsa TS. Bronkhialnaya astma v praktike semeynogo vracha (Bronchial asthma in the family doctor's practice). Kyiv: ЗАО "Atlant UMS". 2001;236 p.
5. Lasitsa OI, Lasitsa TS. Alergologiya dytyachogo viku (Allergology of childhood). Kyiv: "Knyga plus". 2004;367 p.
6. Ovsyannikova YeM. Bronkhoobstruktivnyy sindrom infektsionnogo geneza u detey (Bronchial obstruction with infectious origin in children). Consilium medicum: Pediatriya. 2005;No 07(2).
7. Ostrovskyy MM. Bronkhoobstruktivnyy sindrom i shlyakhy yogo korektsiyi (Bronchial obstruction syndrome and ways of correction). Zdorovya Ukrainy. 2009;No 11–12:36–37.
8. Ostrovskyy MM. Bronkhoobstruktivnyy sindrom i shlyakhy yogo korektsiyi (Bronchial obstruction syndrome and ways of correction). Zdorovya Ukrainy. 2009;No 13–14:40–41.
9. Shmelev YeI. Bronkhoobstruktivnyy sindrom i yego korektsiya u bolnykh tuberkulezom (Bronchial obstruction and its correction in patients with tuberculosis). Consilium Medicum. 2004;06(4).
10. Shmelev YeI. Bronkhoobstruktivnyy sindrom – universalnoye patologicheskoye sostoyaniye v pulmonologii (Bronchial obstruction – universal pathological condition in pulmonology). Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2006;No 5(6):24–28.
11. Yudina LV. Bronkhoobstruktivnyy sindrom: vozmozhnosti sovremennoy terapii (Bronchial obstruction: the possibilities of modern therapy). Zdorovya Ukrainy. 2007;No 20:54–55.
12. Kupryś-Lipińska I, Tworek D, Vanderbist F, et al. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice... Pneumonol. Alergol. Pol. 2013;81:2–10.