

БЕЗОПАСНОСТЬ ГИБКОЙ БРОНХОСКОПИИ: ПРЕМЕДИКАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

М. Штейнер^{1, 2}, доктор медицинских наук

¹Самарская городская больница №4

²Самарский государственный медицинский университет

E-mail: iishte@yandex.ru

Один из методов, обеспечивающих безопасность гибкой эндоскопии, – премедикационная подготовка. Традиционный подход к премедикации обеспечивал технические удобства проведения бронхоскопии благодаря седации и угнетению секреции, но он перестал себя оправдывать в условиях широкого использования бронхоскопии у пациентов с тяжелой соматической патологией. В этой ситуации оказались востребованными ингаляционные бронхолитики, действующие преимущественно в трахеобронхиальном дереве и отличающиеся минимизированным системным действием (M-холинолитики и β_2 -агонисты), парентеральные глюкокортикостероиды, для которых характерны мощный бронхолитический эффект в сочетании с определенным кардиопротективным действием. Ограниченное применение в премедикационных схемах нашли парентеральные формы теофиллина.

Ключевые слова: пульмонология, гибкая бронхоскопия, премедикационная подготовка.

Для повышения безопасности гибкой бронхоскопии (ГБ) и улучшения возможностей осмотра еще на заре внедрения ГБ предлагались разные варианты премедикации. Во многих ведущих руководствах в качестве базисного препарата рекомендовался (и часто рекомендуется поныне) атропина сульфат (подкожно 0,5–1,0 мл 0,1% раствора), вводимый для угнетения секреции бронхиального содержимого, что облегчало осмотр [1, 2].

Чтобы усилить действие атропина (учитывался центральный холинолитический эффект) и анестезирующий эффект местных анестетиков, а также для получения седативного эффекта предлагали пользоваться блокаторами H_1 -рецепторов (прежде всего – димедролом: 1 мл 1% раствора внутримышечно за 30–60 мин до начала проведения ГБ). Для подавления чувства страха, тревоги, напряжения широко рекомендовалось парентеральное использование транквилизаторов из группы производных бензодиазепина (в частности, седуксен: 2 мл 0,5% раствора внутримышечно за 30–40 мин до начала проведения фибробронхоскопии – ФБС). Нередко использовали и наркотические анальгетики [2, 3], т.е. целью премедикационных мероприятий было в первую очередь обеспечение удобства выполнения исследования. Что же касается его безопасности, то этот вопрос решался путем ускорения проведения ГБ. Во главу угла ставился лишь «проэндоскопический» эффект премедикационной подготовки. Такой подход во многом объяснялся недостаточным качеством эндоскопов и жестким отбором пациентов для проведения ГБ, и он сохранялся достаточно

долго после перехода от ригидной поднаркозной бронхоскопии к ГБ.

Однако по мере того, как ГБ стала использоваться более широко у пациентов с разными видами соматической и неврологической патологии, стало ясно, что традиционные средства премедикации в этой ситуации зачастую использовать нельзя из-за их многочисленных побочных эффектов.

Атропин вызывает достаточно сильную тахикардию, что абсолютно противопоказано при сопутствующих тахисистолиях, экстрасистолиях, тяжелых формах ишемической болезни сердца, в лечении которых важным патогенетическим моментом является уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4]. Именно в применении атропина сульфата в целях премедикации ряд авторов видели одну из главных причин развивающихся при ГБ нарушений ритма [5].

Опиоидным анальгетикам свойственно тяжелое угнетение дыхательного центра, что может быть роковым для пациентов с исходной гипоксией на фоне хронической обструктивной патологии легких. Как известно, при хронической дыхательной недостаточности поврежденный гиперкапнией дыхательный центр может быть полностью парализован небольшими дозами опиатов. Кроме того, опиоиды способны повышать секрецию гистамина, что патогенетически противоречит адекватному ведению пациентов с бронхиальной астмой (БА) [6–8].

Достаточно давно были отмечены нежелательные эффекты назначаемых для снятия беспокойства перед ГБ бензодиазепинов короткого действия, которые нередко сами провоцировали бронхообструкцию у пациентов с хронической обструктивной патологией легких [9].

Блокаторы H_1 -рецепторов, оказывая центральное холиноблокирующее действие (седативный, снотворный эффекты), усиливают депрессию центральной нервной системы (ЦНС), в том числе дыхательного и кашлевого центров. Применение этих препаратов может вызвать парадоксальную реакцию ЦНС, проявляющуюся психомоторным возбуждением. При использовании блокаторов H_1 -рецепторов у больных БА отмечено усиление бронхообструкции вследствие повышения вязкости секрета. Кроме того, им свойственны хинидиноподобные эффекты в отношении сердечной мышцы, что проявляется уменьшением рефрактерной фазы и повышенным риском развития желудочковой тахикардии [10].

Классические премедикационные схемы игнорировали сопутствующую тяжелую соматическую патологию, которая по степени опасности для жизни пациента нередко конкурирует с основным заболеванием; особенно это характерно для хронической обструктивной патологии легких — хронической обструктивной болезни легких и БА [11].

Поэтому постепенно премедикационная подготовка стала нацеливаться не на решение чисто технических вопросов, связанных с удобством выполнения ГБ, а на интересы пациента. Весьма показательна в этом отношении работа Н.А. Калашникова (2000) [12], предложившего при медикаментозной подготовке к бронхологическому исследованию у пожилых пациентов учитывать их психоневрологический статус, предусматривать стабилизацию кардиореспираторных показателей и снижение доз традиционно используемых препаратов.

С этой точки зрения был логичным поиск лекарственных форм и путей введения медикаментов, которые дей-

ствовали бы преимущественно в трахеобронхиальном дереве (ТБД) и давали при этом минимально возможные системные эффекты.

Оптимальным оказалось использование ингаляционных форм препаратов, прежде всего — в форме дозированных аэрозолей. Ингаляционная фармакотерапия обеспечивает доставку препарата непосредственно в дыхательные пути, более быстрое достижение эффективной концентрации лекарственных средств в ТБД, применение значительно меньших доз, чем при системном введении, меньший риск развития нежелательных эффектов [13].

Для целей премедикации при ГБ ингаляционные формы давно применяемых в пульмонологии β_2 -агонистов короткого действия (прежде всего — препараты сальбутамола и фенотерола) и короткодействующих М-холинолитиков (препараты ипратропия бромид) подходили значительно больше, чем перечисленные группы препаратов системного действия.

Эффект антихолинергических препаратов опосредуется через стимуляцию мускариновых рецепторов. В настоящее время известны 3 типа рецепторов: M_1 , M_2 , M_3 . Бронходилатирующее действие вызывает активация M_1 - и M_3 -рецепторов. Мускариновые рецепторы в отличие от адренорецепторов преобладают в центральных дыхательных путях, и их число не меняется с возрастом. Четвертичные аммониевые соединения (ипратропия бромид и др.) позволяют почти полностью избежать мускариноподобных реакций, свойственных атропину, так как эти препараты не всасываются со слизистой дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [14, 15].

Из ингаляционных антихолинергических препаратов наиболее известен и широко распространен ипратропия бромид. При ингаляционном введении он вызывает бронходилатацию, обусловленную главным образом местным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Препарат эффективен как бронхолитик и оказывает невыраженное кардиотоксическое действие. Общая продолжительность действия ипратропия бромида — в среднем 6–8 ч, причем действовать он начинает уже через 10 мин, что делает его весьма удобным для премедикации [15].

Следует однако учитывать, что у пациентов с хронической обструктивной патологией легких на фоне хронической гипоксии риск нежелательных кардиотоксических эффектов при ингаляционном использовании антихолинергиков возрастает [16].

Другая группа ингаляционных препаратов, рекрутированных для медикаментозной подготовки ГБ, — β_2 -агонисты короткого действия. Фармакологические эффекты β_2 -агонистов опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени. Активация β_2 -адренорецепторов, локализующихся в легких, обеспечивает следующие эффекты: расслабление миоцитов бронхов; блокаду синтеза лейкотриенов, интерлейкинов и фактора некроза опухоли- α тучными клетками и эозинофилами; препятствие дегрануляции тучных клеток и эозинофилов; снижение проницаемости кровеносных сосудов; торможение секреции слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса; подавление кашлевого рефлекса [17].

В 1970-х годах в клиническую практику вошли селективные агонисты β_2 -адренорецепторов, оказывавшие действие преимущественно на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов и не обладавшие клинически значимой активностью в отношении α - и β_1 -адренорецепторов. Правда, селективность эта относительна. Наиболее адекватны целям премедикации короткодействующие β_2 -агонисты (препараты группы сальбутамола и фенотерола) с быстрым началом действия и общей его продолжительностью 6–8 ч [18].

Постепенно в арсенал премедикационной подготовки к ФБС прочно вошли обе группы короткодействующих бронходилататоров и их комбинации [19, 20].

Однако ингаляционные β_2 -агонисты, несмотря на преимущественное действие в ТБД, обладают и нежелательными системными эффектами, прежде всего – кардиотоксическими. Наряду с расширением бронхов β_2 -агонисты могут приводить к увеличению ЧСС, снижению диастолического АД, повышению сократимости миокарда, увеличению готовности к возникновению суправентрикулярных и желудочковых аритмий, длительности скорректированного интервала QT, снижению уровня калия, повышению уровня глюкозы, причем имеющаяся гипоксемия, особенно у пациентов с хронической обструктивной патологией легких, усиливает эти негативные тенденции [21].

Предлагалось использовать в целях премедикации при хронической обструктивной патологии легких парентеральные формы теофиллина [19], что обосновывалось его выраженным бронхолитическим эффектом, реализуемым путем ингибирования изоформ фосфодиэстеразы, с последующим увеличением внутриклеточного содержания циклической аденозинмонофосфорной кислоты и релаксацией гладких мышц дыхательных путей. Дополнительный бронхолитический потенциал обеспечивался внепочечными эффектами: улучшением периферической вентиляции; уменьшением развития «воздушных ловушек»; улучшением функции диафрагмы, мукоцилиарного клиренса; дилатацией артерий малого круга кровообращения; снижением давления в легочной артерии и гемодинамической «разгрузкой» правых отделов сердца [22, 23].

Однако целый ряд эффектов теофиллина резко ограничивает его использование в пульмонологической практике вообще и в целях премедикации ГБ – в частности. Прежде всего – это выраженное аритмогенное действие, а также увеличение потребности миокарда в кислороде [22].

Ряд авторов предлагали использовать в целях премедикации парентеральное введение глюкокортикостероидов как мощных бронхолитиков. Одной из первых работ такого рода была публикация J. Nakhosteen (1978) [24], предложившего для минимизации риска проведения ГБ у больных БА непосредственно перед началом исследования вводить преднизолон.

Глюкокортикостероиды предотвращают и снижают сосудистую проницаемость, подавляют образование и патогенное действие медиаторов воспаления, ведут к разрешению отека дыхательных путей, уменьшают образование бронхиального секрета [25]. По мнению некоторых исследователей, они противодействуют неблагоприятным воздействиям бронходилататоров, которые в настоящее время подозреваются в повышении сердечно-сосудистого риска [26].

Наибольшую клиническую значимость при разработке индивидуальной премедикационной схемы для каждого

пациента имеют сопутствующая ангиальная патология, артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости. В связи с этим обосновано включение в программы медикаментозной подготовки антиангиальной, антигипертензивной и антиаритмической составляющей премедикационных схем в зависимости от конкретной клинической ситуации и сформулированы требования к препаратам, участвующим в этих схемах – быстрое начало действия и отсутствие угнетения бронхиальной проводимости. Кроме того, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией необходимо корректировать обычные для премедикации дозы традиционных бронходилататоров, учитывая их повышенную аритмогенную опасность у пациентов в состоянии гипоксии [27].

Однако премедикационная подготовка, даже самая идеальная, не может полностью решить проблемы безопасности ГБ у соматически тяжелых пациентов, так как не решает вопросы оперативного восполнения кислородной задолженности, неизменно развивающейся при бронхологическом вмешательстве.

Литература

1. Zavala D., Godsey K., Bedell G. The response to atropine sulfate given by aerosol and intramuscular routes to patients undergoing fiberoptic bronchoscopy // *Chest*. – 1981; 79: 512–5.
2. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г. и др. Бронхопульмонология / М.: Медицина, 1982; 399 с.
3. Davis G., Brody A., Landis J. Quantization of inflammatory activity in interstitial pneumonitis by bronchofiberscopic pulmonary lavage // *Chest*. – 1976; 70 (1): 265–6.
4. Шубик Ю.В. Фибрилляция предсердий: какой должна быть цель лечения? // *Кардиология*. – 2010; 1: 2–4.
5. Hassan G., Qurechi W., Khan G. et al. Cardiovascular Consequence of Fiberoptic Bronchoscopy // *J. K. Science*. – 2005; 7 (1): 1–2.
6. Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain // *Drugs*. – 2003; 63 (1): 17–32.
7. Pan P., Lee S., Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia // *Anesthesiology*. – 2005; 103 (3): 454–6.
8. Глумчер В.С. Анестезиологическое обеспечение пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы // *Острые и неотложные состояния в практике врача (Украина)*. – 2008; 5/6 (13) (интернет-версия); Режим доступа: http://urgent.health-ua.com/articles/?start_pos=10&max_rec=42&cat=intensiviterapia&num=
9. Duncan A., Barr A. Diazepam premedication and awareness during general anaesthesia for bronchoscopy and laryngoscopy // *Br. J. Anaesthesia*. – 1973; 45: 1150–2.
10. del Cuvillo A., Millol J., Bartra J. et al. Comparative pharmacology of H₁-antihistamines // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2006; 16 (1): 3–12.
11. Calverley P., Scott S. Is airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? // *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* – 2006; 3: 233–42.
12. Калашников Н.А. Опыт и основные направления оптимизации фибро-бронхоскопии у пациентов старше 80 лет // *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. – 2000; 4 (2): 6–8.
13. Строк А.Б., Галева Ж.А. Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей // *Лечебное дело*. – 2011; 2: 10–4.
14. Barnes P. Distribution of receptor targets in the lung // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2004; 4 (1): 345–51.
15. Авдеев С.Н. Антихолинергические препараты при обструктивных заболеваниях легких. Интернет-публикация. – 2009; Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22728>
16. Stanbrook M. Review: inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD // *Evid. Based Med.* – 2009; 14 (2): 42–3.
17. McGraw D., Liggett S. Molecular mechanisms of beta2-adrenergic receptor function and regulation // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2005; 2 (4): 292–6.

18. Wechsler M., Lehman E., Lazarus S. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006; 173: 519–26.

19. Чернеховская Н.Е. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / М.: МЕДпресс-информ, 2007; 240 с.

20. Stolz D., Pollak V., Chhajed P. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bronchodilators for Bronchoscopy in Patients With COPD // Chest. – 2007; 131 (3): 765–72.

21. Явелов И.С. О безопасности длительно действующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога // Пульмонология. – 2007; 1: 112–6.

22. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Духанин А.С. Современные представления о фармакодинамике теофиллина // Качественная клиническая практика. – 2004; 3: 4–9.

23. Duffy N., Walker P., Diamantea F. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial // Thorax. – 2005; 60: 713–7.

24. Nakhosteen J. Bronchofiberscopy in Asthmatics: a Method for Minimizing Risk of Complications // Respiration. – 1978; 36: 112–6.

25. Mikami K., Suzuki M., Kitagawa H. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization // Lung. – 2007; 185 (5): 249–55.

26. Macie C., Wooldrage K., Manfreda J. et al. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD // Chest. – 2006; 130: 640–6.

27. Штейнер М.Л. Варианты медикаментозной подготовки к бронхоскопии у пациентов с хронической обструктивной патологией легких // Врач. – 2014; 11: 45–7.

SAFETY OF FLEXIBLE BRONCHOSCOPY: PREMEDICATION

M. Shteiner^{1,2}, MD

¹Samara City Hospital Four

²Samara State Medical University

Premedication is one of the methods to ensure the safety of flexible endoscopy. The traditional approach to premedication provided technical bronchoscopy facilities due to sedation and inhibited secretion, but it ceased to prove its worth when bronchoscopy was commonly performed in patients with severe somatic diseases. In this situation, there was a need for inhaled bronchodilators acting mainly in the tracheobronchial tree and showing a minimized systemic effect (M-anticholinergics and β_2 -agonists), parenteral glucocorticosteroids, which are characterized by their broncholytic potency in conjunction with certain cardioprotective activity. Parenteral theophylline had limited application in premedication schemes.

Key words: pulmonology, flexible bronchoscopy, premedication.