

ПРЕМЕДИКАЦИЯ КАК ФАКТОР БЕЗОПАСНОСТИ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ

PREMEDICATION AS A FIBROBRONCHOSCOPY SAFETY FACTOR

Штейнер М.Л.^{1, 2}

Shteiner ML^{1, 2}

¹ГБУЗ Самарской области
«Самарская городская больница №4»

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

¹Samara City
Hospital №4

²Samara State
Medical University

Обзорная статья посвящена премедикационной подготовке как одному из направлений, обеспечивающих безопасность проведения гибкой эндоскопии. Традиционный подход к премедикации обеспечивал технические удобства проведения бронхоскопии за счет седации и угнетения секреции. Подобный подход перестал себя оправдывать по мере распространения бронхоскопического метода, широкого его использования в группе пациентов с тяжелой соматической патологией. В новых условиях оказались востребованы ингаляционные бронхолитики, действующие преимущественно в трахеобронхиальном дереве и с минимизированным системным действием (М-холинолитики и β_2 -агонисты); парентеральные глюкокортикостероиды, которых отличает мощный бронхолитический эффект в сочетании с определенным кардиопротективным действием. Ограниченное применение в премедикационных схемах нашли парентеральные формы теofilлина.

Ключевые слова: гибкая бронхоскопия, премедикационная подготовка.

Review article surveys premedication as one of the safety methods in flexible endoscopy. The traditional premedication provided technical convenience of bronchoscopy by sedation and secretion drying. This approach had become less justified since bronchoscopy was widely used in patients with severe somatic pathology. This new condition forced the usage of inhalation broncholytics (M-cholinolytics and β_2 -agonists) which mainly have tracheobronchial impact and minimal systemic action, and parenteral gluco-corticosteroids with powerful broncholytic and definite cardioprotective effect. Parenteral administration of theophylline may be used in premedication with some restrictions.

Keywords: flexible bronchoscopy, premedication.

Для повышения безопасности гибкой бронхоскопии (ГБ) и улучшения возможностей визуального осмотра еще на заре ее внедрения были предложены различные варианты премедикации. Во многих ведущих руководствах рекомендовали (и часто рекомендуется поныне) в качестве базисного препарата атропина сульфат. Использовалось его предварительное подкожное введение в дозе 0,5–1 мл 0,1-процентного раствора для угнетения секреции бронхиального содержимого и облегчения визуального осмотра [1, 2].

Для усиления действия атропина (учитывался центральный холинолитический эффект), анестезирующего действия местных анестетиков, а также для седативного эффекта предлагали пользоваться блокаторами

H1-гистаминовых рецепторов (прежде всего димедролом – 1 мл 1-процентного раствора внутримышечно за 30–60 минут до начала проведения ГБ). Для подавления чувства страха, тревоги, напряжения широко рекомендовалось парентеральное использование транквилизаторов из группы производных бензодиазепина (в частности седуксен в дозе 2 мл 0,5-процентного раствора внутримышечно за 30–40 минут до начала проведения ФБС). Нередко использовались и наркотические анальгетики [2, 3].

Таким образом, на практике премедикационные мероприятия были в первую очередь направлены на обеспечение технического удобства самого процесса проведения ГБ. Вопросы безопасности решались

путем ускорения проведения бронхологического пособия. Во главу угла ставился лишь «проэндоскопический» эффект премедикационной подготовки. Этот подход объяснялся во многом недостаточным качеством эндоскопов и достаточно жестким отбором пациентов на проведение ГБ, подходы к которому сохранялись после перехода от ригидной поднаркозной к ГБ достаточно долго.

Однако по мере того как ГБ стала использоваться более широко среди пациентов с различной соматической и неврологической патологией, стало ясно, что традиционные средства премедикации в этих ситуациях использовать зачастую нельзя из-за их многочисленных побочных эффектов.

Атропин вызывает достаточно сильную тахикардию, что абсолютно противопоказано при сопутствующих тахисистолиях, экстрасистолиях, тяжелых формах ИБС, в лечении которых важным патогенетическим моментом является уменьшение частоты сердечных сокращений [4].

Именно в применении атропина сульфата в целях премедикации ряд авторов видели одну из главных причин развивающихся при ГБ нарушений ритма [5].

Тяжелое угнетение дыхательного центра свойственно опиоидным анальгетикам, что может быть роковым у пациентов с исходной гипоксией на фоне хронической обструктивной патологии легких. Как известно, при хронической дыхательной недостаточности поврежденный гиперкапнией дыхательный центр может быть парализован полностью небольшими дозами опиатов. Кроме того, опиоиды способны повышать секрецию гистамина, что патогенетически противоречит адекватному ведению пациентов с бронхиальной астмой [6, 7, 8].

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

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, оказывая центральное холиноблокирующее действие (седативный, снотворный эффекты), усиливают депрессию центральной нервной системы, в том числе дыхательного и кашлевого центров. При применении этих препаратов возможна парадоксальная реакция центральной нервной системы, проявляемая психомоторным возбуждением. Отмечено усиление бронхообструкции при применении блокаторов H1-гистаминовых рецепторов у больных бронхиальной астмой за счет 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 нередко конкурирует с основным заболеванием по степени опасности для жизни пациента. Особенно это выражено при хронической обструктивной

патологии легких – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме [11].

Премедикационная подготовка постепенно стала «разворачиваться» от чисто технических вопросов, связанных с наиболее удобным проведением ГБ, к пациенту. Весьма показательна в этом плане работа Калашникова Н.А. (2000 г.) [12], предложившего при проведении бронхологического исследования пожилым пациентам проводить медикаментозную подготовку с учетом психоневрологического статуса, стабилизацией показателей кардиореспираторной системы и со снижением доз традиционно используемых препаратов.

Весьма логичным в этом плане был поиск тех лекарственных форм и тех путей введения медикаментов, которые действовали бы преимущественно в трахеобронхиальном дереве, обладая при этом минимально возможными системными эффектами.

Наиболее 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 трахеобронхиальном дереве, применение значительно меньших доз, чем при системном введении, меньший риск развития нежелательных эффектов [13].

Для целей премедикации при ГБ ингаляционные формы, давно применяемые в пульмонологии – β_2 -агонисты короткого действия (прежде всего препараты сальбутамола и фенотерола) и короткодействующие M-холинолитики (препараты ипратропиума бромида) – подходили значительно больше, чем вышеперечисленные группы препаратов системного действия.

Эффект антихолинергических препаратов опосредуется через стимуляцию мускариновых рецепторов. В настоящее время известно три типа рецепторов: M1, M2, M3. Бронходилатирующее действие вызывает активация M1- и M3-рецепторов. Мускариновые рецепторы в отличие от адренорецепторов преобладают в центральных дыхательных путях, и их число не меняется с возрастом. Появление четвертичных аммониевых соединений (ипратропиума бромид и др.) позволяет почти полностью избежать мускариноподобных реакций, свойственных атропину, так как эти препараты не всасываются со слизистой дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [14, 15].

Наиболее известным и широко распространенным лекарственным средством из числа ингаляционных антихолинергических препаратов в настоящее время является ипратропиума бромид. При ингаляционном введении он вызывает бронходилатацию, обусловленную главным образом местным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропиума бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Препарат эффективен как бронхолитик и имеет невыраженное кардиотоксическое действие. Общая продолжительность действия ипратропиума бромида составляет в среднем 6–8 часов, причем действовать

он начинает уже через 10 минут, 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 антихолинэргиков 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, приводит к следующим эффектам: расслаблению миоцитов бронхов; блокаде синтеза лейкотриенов, интерлейкинов и фактора некроза опухолей- α тучными клетками и эозинофилами; препятствию дегрануляции тучных клеток и эозинофилов; снижению проницаемости кровеносных сосудов; торможению секреции слизи и улучшению мукоцилиарного клиренса; подавлению кашлевого рефлекса [17].

В 1970-е годы в клиническую практику вошли селективные агонисты β_2 -адренорецепторов, которые оказывали действие преимущественно на β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов и не обладали клинически значимой активностью в отношении α - и β_1 -адренорецепторов. Правда, селективность эта относительна. Наиболее адекватно целям премедикации соответствовали короткодействующие β_2 -агонисты (препараты группы сальбутамола и фенотерола) с быстрым началом действия и общей продолжительностью 6–8 часов [18].

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

Однако ингаляционные β_2 -агонисты, несмотря на преимущественное действие в трахеобронхиальном дереве, обладают и нежелательными системными эффектами, прежде всего кардиотоксическими. Наряду с расширением бронхов использование β_2 -агонистов может приводить к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению диастолического артериального давления, повышению сократимости миокарда, повышению готовности к возникновению суправентрикулярных и желудочковых аритмий, увеличению 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].

Были предложения использовать для целей премедикации при хронической обструктивной патологии легких парентеральные формы теофиллина [19]. Обоснованием для подобного подхода явился выраженный бронхолитический эффект теофиллина, реализуемый посредством ингибирования изоформ

фосфодиэстеразы, с последующим увеличением внутриклеточного содержания циклической аденозинмонофосфорной кислоты и релаксацией гладких мышц дыхательных путей. Дополнительный бронхолитический потенциал обеспечивался его внелегочными эффектами: улучшением периферической вентиляции, уменьшением развития «воздушных ловушек», улучшением функции диафрагмы, улучшением 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].

Многие авторы привлекали для проведения премедикационной подготовки парентеральное введение глюкокортикостероидов как мощных бронхолитиков. Одной из первых работ такого рода была публикация Nakhosteen J. (1978 г.) [24], предложившего для минимизации риска проведения ГБ у больных с бронхиальной астмой непосредственно перед началом исследования вводить преднизалон.

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, глюкокортикостероиды противодействуют неблагоприятным воздействиям бронходилататоров, которые в настоящее время подозреваются в повышении сердечно-сосудистого риска [26].

Наибольшую клиническую значимость для разработки индивидуальной премедикационной схемы для каждого пациента имеют сопутствующая ангинальная патология, артериальная гипертензия, нарушения ритма и проводимости. Было обосновано включение в программы медикаментозной подготовки антиангинальной, 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 угнетающего действия на бронхиальную проводимость. 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 устранить всех проблем безопасности проведения ГБ в группе соматически тяжелых пациентов, поскольку не решает вопросы оперативного восполнения кислородной задолженности, неизменно развивающейся при бронхологическом вмешательстве. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zavala D, Godsey K, Bedell GN. The response to atropine sulfate given by aerosol and intramuscular routes to patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1981;79(6):512–5.
- Лукомский Г.И., Шулушко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопультмонология. Москва: Медицина, 1982. [Lukomskii GI, Shulutko ML, Vinner MG, Ovchinnikov AA. Bronkhopul'monologiya. Moskva: Meditsina, 1982. (In Russ.)].
- Davis GS, Brody AR, Landis JM. Quantization of inflammatory activity in interstitial pneumonitis by bronchofiberscopic pulmonary lavage. *Chest*. 1976;70 (1):265–6.
- Шубик Ю.В. Фибрилляция предсердий: какой должна быть цель лечения? *Атмосфера. Кардиология*. 2010;1:2–4. [Shubik YuV. Atrial fibrillation: what should be the goal of treatment? *Atmosfera. Kardiologiya*. 2010;1:2–4. (In Russ.)].
- Hassan G, Qurechi W, Khan GQ, Asmi R. Cardiovascular Consequence of Fiberoptic Bronchoscopy. *JK. Science*. 2005;7(1):1–2.
- Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs*. 2003;63(1):17–32.
- Pan PH, Lee S, Harris L. Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiology*. 2005;103(3):454–6.
- Глумчер В.С. Анестезиологическое обеспечение пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. *Острые и неотложные состояния в практике врача (Украина)*. (интернет-версия). 2008;5/6(13). Режим доступа: http://urgent.healthua.com/articles/?start_pos=10&max_rec=42&cat=intensivterapia&num=. [Glumcher VS. Anesthetic management of patients with concomitant cardiovascular pathology Ostrye I neotlozhnye sostozniia v praktike vracha. 2008;5/6(13). http://urgent.healthua.com/articles/?start_pos=10&max_rec=42&cat=intensivterapia&num=. (In Russ.)].
- Duncan AW, Barr AM. Diazepam premedication and awareness during general anaesthesia for bronchoscopy and laryngoscopy. *British. J. of Anaesthesia*. 1973;45:1150–2.
- del Cuvillo A, Millol J, Bartra J et al. Comparative pharmacology of H₁-antihistamines. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol*. 2006;1(1):3–12.
- Calverley PMA, 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.
- Калашников Н.А. Опыт и основные направления оптимизации фибробронхоскопии у пациентов старше 80 лет. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2000;4(2):6–8. [Kalashnikov NA. Experience and main directions of fibrobronchoscopy optimization in patients over 80 years of age. *Ukrainsrii zhurnal maloinvazivnoi i endoskopicheskoi khirurgii*. 2000;4(2):6–8. (In Russ.)].
- Строк А.Б., Галева Ж.А. Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей. *Лечебное дело*. 2011;2:10–14. [Strok AB, Galeeva ZhA. Main aspects of use of inhalational medications delivery systems in treatment of upper respiratory tract diseases. *Lechebnoe delo*. 2011;2:10–14. (In Russ.)].
- Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc. Amer. Thorac. Soc*. 2004;4(1):345–51.
- Авдеев С.Н. Антихолинергические препараты при обструктивных заболеваниях легких. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22728>. [Avdeev SN. Antikholinergicheskie preparaty pri obstruktivnykh zabolevaniyakh legkikh. Avialbe at: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=22728>. (In Russ.)].
- Stanbrook MB. Review: inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD. *Evid. Based Med*. 2009;14(2):42–3.
- McGraw DW, Liggett SB. Molecular mechanisms of beta2-adrenergic receptor function and regulation. *Proc. Amer. Thorac. Soc*. 2005;2(4):292–6.
- Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006;173:519–26.
- Чернеховская Н.Е. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. МЕДпресс-информ, 2007. [Chernekhovskaya NE. Rentgeno-endoskopicheskaya diagnostika zabolevaniy organov dykhaniya. MEDpress-inform, 2007. (In Russ.)].
- Stolz D, Pollak V, Chhajed PN et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bronchodilators for Bronchoscopy in Patients With COPD. *Chest*. 2007;131(3):765–72.
- Явелов И.С. О безопасности длительно действующих β₂-агонистов. Взгляд кардиолога. *Пульмонология*. 2007;1:112–6. [Yavelov IS. About safety of long-acting β₂-agonists. A cardiologist's point of view. *Pulmonologiya*. 2007;1:112–6. (In Russ.)].
- Белушов Ю.Б., Лукьянов С.В., Духанин А.С. Современные представления о фармакодинамике теофиллина. *Качественная клиническая практика*. 2004;3:4–9. [Belousov YuB, Luk'ianov SV, Duhanin AS. Modern concepts of theophylline pharmacodynamics. *Kachestvennaia klinicheskaiia praktika*. 2004;3:4–9. (In Russ.)].
- 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.
- Nakhosteen J. Bronchofiberscopy in Asthmatics: a Method for Minimizing Risk of Complications. *Respiration*. 1978;36:112–6.
- Mikami K, Suzuki M., Kitagawa H. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung*. 2007;185(5):249–55
- Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD. *Chest*. 2006;130:640–6.
- Штейнер М.Л. Варианты медикаментозной подготовки к бронхоскопии у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. *Врач*. 2014;11:45–7. [Shteiner ML. Premedication for fibrobronchoscopy in chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2014;11:45–7. (In Russ.)].

Автор для переписки

Штейнер Михаил Львович — д.м.н.,
доцент кафедры хирургии ИПО СамГМУ,
врач-эндоскопист.
Адрес: СамГМУ, ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: iishte@yandex.ru
Тел.: +7 (927) 207 71 18.

Corresponding Author

Shteiner Mikhail L'vovich — PhD, associate
professor of the Department of Surgery
of Institute of Postgraduate Education
of Samara State Medical University, endoscopist.
Address: Samara State Medical University,
89 Chapayevskaya st., Samara,
Russia, 443099.
E-mail: iishte@yandex.ru
Phone: +7 (927) 207 71 18.