

Н.А.Кароли, А.П.Ребров, С.А.Чушинский

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Саратовский государственный медицинский университет;
областная клиническая больница

ТHERAPY OF PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA EXACERBATION

N.A.Karoli, A.P.Rebrov, S.A.Chushinsky

Summary

The aim of this study was to evaluate an efficacy of short-acting β_2 -agonists used via a dosing inhaler and a spacer in therapy of severe asthma exacerbation (SAE).

Efficacy and safety of high-dose therapy with short-acting β_2 -agonists via a dosing inhaler and a spacer was analyzed in 15 SAE patients, the average age was 0.7 ± 1.2 yrs. The efficacy of the treatment was evaluated with several clinical and functional parameters. Using a 3-ball scale a doctor assessed wheeze and cough intensities, accessory muscle use, pulsus paradoxus. Peak expiratory flow rate (PEF), heart beat rate (HBR), respiratory frequency (RF), and arterial blood pressure were also measured. A patient also assessed his dyspnoe with the 3-ball scale.

The therapy with short-acting β_2 -agonists via a dosing inhaler and a spacer is an effective and safe method for treatment of SAE patients.

Резюме

Цель работы — оценить эффективность применения β_2 -агонистов короткого действия при помощи ДИ и спейсера в комплексной терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы (ТОБА).

Проанализирована эффективность и безопасность высокодозовой терапии β_2 -агонистами короткого действия при помощи ДИ и спейсера у 15 больных с ТОБА, средний возраст которых составил $40,7 \pm 1,2$ года. Для оценки эффективности применяемой схемы терапии оценивали ряд клинических и функциональных параметров. Врачом по 3-балльной шкале оценивались выраженность "свистящих хрипов", интенсивность кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, наличие парадоксального пульса, а также измерялись пиковая скорость выдоха (ПСВ), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД); пациент также оценивал выраженность одышки по 3-балльной шкале.

Применение β_2 -агонистов короткого действия через дозированный ингалятор и спейсер является эффективным и безопасным методом терапии больных с ТОБА.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины [3,4]. Для этого заболевания характерно неуклонное прогрессирующее течение с возможным развитием летального исхода. Летальность от БА продолжает расти, каждый год от астмы в США погибают более 5000 человек [22]. И если в 1979 г. число смертельных случаев от БА в США составило 0,9 на 100 000 населения, то в 1995 г. эта цифра увеличилась более чем в 2 раза (2,1 на 100 000 населения) [23]. В Великобритании ежегодно от обострения астмы умирают 20 детей и 1600 взрослых [17]. Отмечается также рост обращений за экстренной медицинской помощью с 58,8 на 10 000 населения США в 1992 г. до 70,7 на 10 000 населения в 1995 г. [23]. Прямые и косвенные расходы на оказание помощи больным с обострением астмы в

США составляют около 2 млрд долларов в год [28]. В Канаде астма является основанием для госпитализации у 3,7% всех госпитализированных мужчин и у 2,4% всех госпитализированных женщин. Риск госпитализации астмы выше у молодых мужчин, женщин с низким уровнем образования, мужчин с низким уровнем доходов [8].

За последние годы значительно изменились подходы к терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы (ТОБА): более широкое применение получили β_2 -агонисты короткого действия, уменьшились показания к назначению аминофиллина. Успех терапии зависит не только от правильного выбора препарата, его дозы, но и от адекватной доставки препарата в дыхательные пути. Применяются преимущественно ингаляционные, хотя существуют пероральные и

инъекционные формы, по эффективности уступающие ингаляционным и превосходящие их по побочным эффектам. Преимущества ингаляционных лекарственных форм обусловлены быстротой развития максимального эффекта, местным характером действия, отсутствием системных побочных эффектов при использовании в терапевтических дозах. В настоящее время в ряде нормативных документов по терапии ТОВА использование β_2 -агонистов при помощи небулайзера считается обязательным. В то же время активно обсуждается вопрос о возможности назначения бронхолитиков при помощи комбинации дозированных ингалятор (ДИ) — спейсер [5–7,11].

Проведенный нами ранее анализ качества диагностики и лечения тяжелого и жизнеугрожающего обострения астмы выявил неодинаковые подходы к интен-

сивной терапии этих и жизнеугрожающих обострений астмы в различных стационарах [1,2]. Используемые принципы лечения во многом не соответствуют современным требованиям лечения обострений астмы, что приводит к чрезмерной инфузионной терапии, увеличению длительности пребывания больного в стационаре, усугублению тяжести течения заболевания.

Целью данной работы явилась оценка эффективности применения β_2 -агонистов короткого действия при помощи ДИ и спейсера в комплексной терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Проанализирована эффективность терапии 15 больных с ТОВА (5 мужчин и 10 женщин), средний

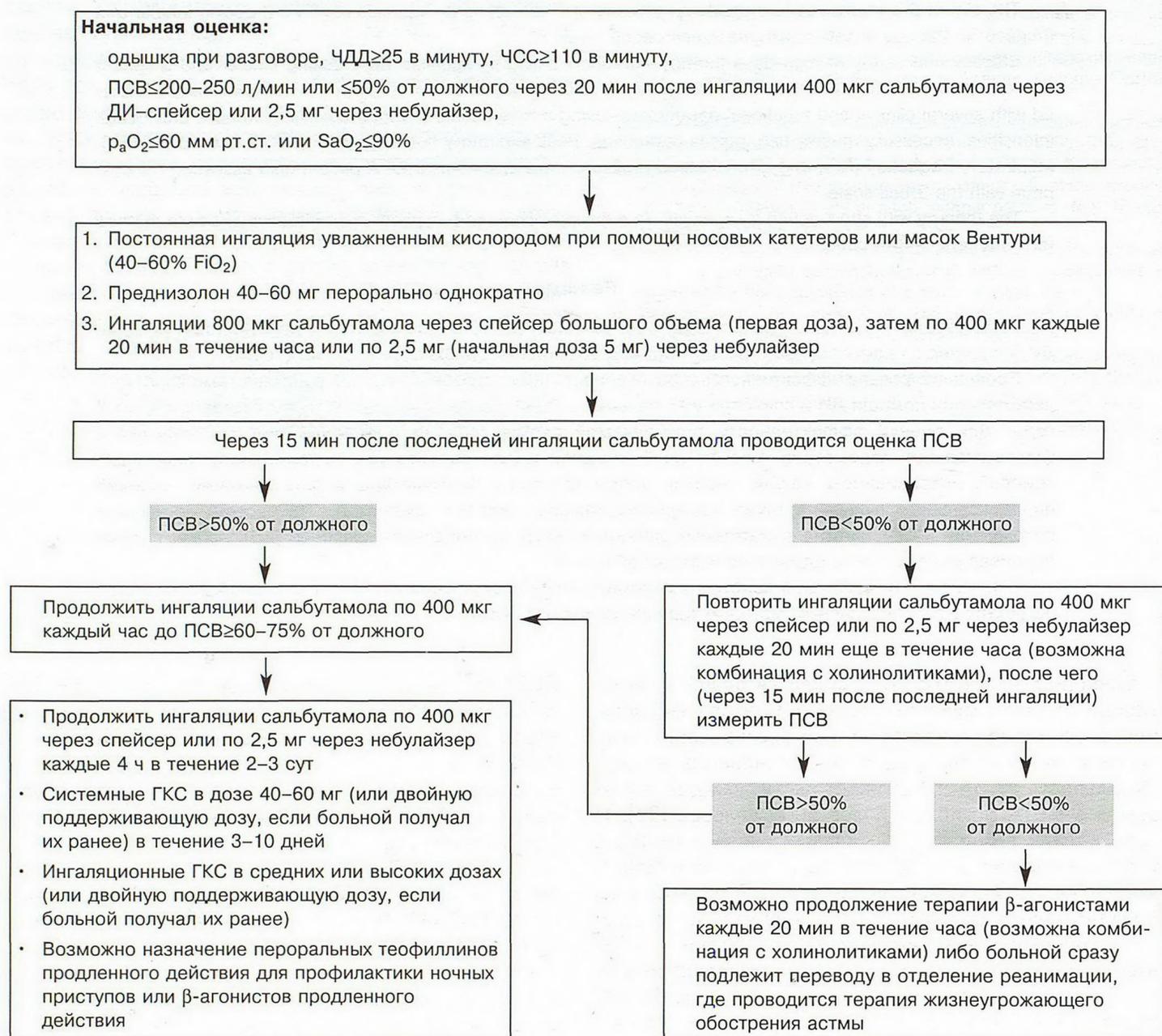


Рис.1. Схема терапии больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы.



СЕРЕВЕНТ™

- Надежный контроль над симптомами бронхиальной астмы в течение 12 часов
- Высокая селективность, гарантирующая безопасность
- Возможность снижения дозы ингаляционных кортикостероидов при совместном применении
- Единственный бронходилататор, улучшающий качество сна у больных с бронхиальной астмой
- Удобство для пациента: одно - или двукратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект
в течение
12 часов



СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафат)

Дозированный аэрозоль для ингаляций, 25 мкг сальметерола в одной дозе. В ингаляторе содержится 60 или 120 доз. **Регистрационный номер:** П № 012553/01-2000 от 28.12.2000.

Фармакологические свойства. Сальметерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). **Показания к применению препарата.** **Взрослые:** Серевент показан: - для регулярного длительного лечения пациентов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); - для предупреждения симптомов в ночное и/или дневное время, вызванных обратимой обструкцией дыхательных путей. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** для регулярного лечения пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей при бронхиальной астме, включая профилактику бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. **Способ применения и рекомендуемые дозы.** **Взрослые:** Лечение бронхиальной астмы и ХОБЛ. По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. Максимальная доза: по четыре ингаляции (4 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** По две ингаляции (2 x 25 мкг сальметерола) два раза в сутки.

Дополнительную информацию вы можете получить из листка-вкладыша к препарату или обратиться в представительство компании Глаксо Смит Кляйн.

Дозированный ингалятор, 25 мкг сальметерола в одной ингаляционной дозе, 60 доз в одном ингаляторе.



GlaxoSmithKline

ГлаксоСмитКляйн
Фармасьютикалз
Представительство в России:
Россия, 117418 Москва,
Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: +7 (095) 777-8900

возраст которых составлял $40,7 \pm 1,2$ года. Принцип терапии представлен на рис.1. В качестве бронхолитика использовался вентолин ("GlaxoSmithKline"). Длительность наблюдения составила 3 ч.

Критерии включения: одышка при разговоре; ЧДД ≥ 25 в минуту; ЧСС ≥ 110 в минуту; ПСВ $\leq 200-250$ л/мин или $\leq 50\%$ от должного через 20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола через спейсер; $SaO_2 \leq 90\%$.

Критерии исключения: наличие заболеваний, не позволяющих проводить высокодозовую терапию или влияющих на ее результат (например, ИБС, нарушения ритма, тяжелая артериальная гипертензия); возраст пациентов старше 65 лет.

У большинства пациентов причиной обострений было переохлаждение, вирусная инфекция или активация внутрибронхиальной инфекции. Мы проанализировали наличие у больных с ТОБА факторов, ассоциированных, по данным литературы, с развитием жизнеугрожающего обострения астмы или смертью от астмы [6,12,14,22,26,27]. При этом выяснилось, что у 8 (53,3%) пациентов уже отмечались тяжелые и жизнеугрожающие обострения БА в анамнезе, 10 (66,7%) больных госпитализированы или обращались за экстренной медицинской помощью в течение последнего месяца, 5 (33,3%) пациентов имели более 2 госпитализаций в течение последнего года, а 8 (53,3%) больных — более 3 обращений за экстренной медицинской помощью в течение последнего года. В среднем в течение последнего месяца пациентами использовано 1,7 баллончика β_2 -агонистов короткого действия, причем треть больных использовали 2 баллончика и более. Только половина пациентов до поступления в стационар получала базисную терапию, причем лишь 2 больных принимали ингаляционные кортикостероиды, остальные — системные стероиды в средней дозе 12,5 мг/сут. У большинства пациентов длительность обострения превышала сутки (медленно развивающиеся обострения), лишь у 2 больных обострения развились в течение нескольких часов (быстро развивающиеся обострения).

Для оценки эффективности применяемой схемы терапии оценивался ряд клинических и функциональных параметров. Врачом по 3-балльной шкале оценивались выраженность "свистящих хрипов", интенсивность кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, наличие парадоксального пульса, а также измерялись пиковая скорость выдоха (ПСВ), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД); пациент также оценивал выраженность одышки по 3-балльной шкале.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ *Microsoft Excel*, "Биостатистика". Среди методов обработки использовались простая статистика, *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

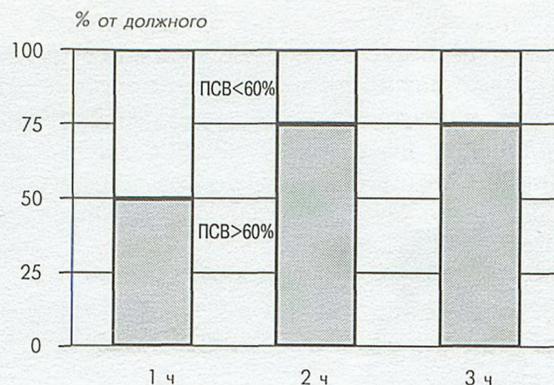


Рис.2. Количество больных с ПСВ < или > 60% через 1, 2, 3 ч терапии.

Результаты и обсуждение

Динамика изучаемых параметров представлена в таблице. Согласно критериям включения исходная ПСВ, оцениваемая через 20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола через ДИ-спейсер, была менее 50% у всех пациентов. Среднее значение постбронходилатационной ПСВ исходно $218,3 \pm 12,3$ л/мин, через час терапии ПСВ увеличилось на 32,5 л/мин, через 2 ч — на 80 л/мин ($p < 0,01$). В результате проведенной терапии через 2 ч наблюдения 75% пациентов достигли ПСВ более 60% от должного, а 42% больных — 75% от должного значения ПСВ (рис.2,3).

Отмечено достоверное улучшение клинического состояния пациентов: уменьшение выраженности кашля, одышки, "свистящих хрипов", снижение ЧДД, уменьшение выраженности гипоксемии (см. таблицу).

Кроме изучения влияния проводимой терапии на функцию внешнего дыхания и выраженность симптомов у больных с ТОБА, мы также оценивали развитие побочных эффектов на фоне высокодозовой терапии β_2 -агонистами. Как известно, наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются тахикардия, тремор, гипоксемия и гипокалиемия. Кроме тахикардии, β_2 -агонисты могут вызывать и другие сердечно-сосудистые эффекты: предсердные и желудочковые экстрасистолы, снижение и повышение АД. В проведенном исследовании у 2 пациентов отмечалось развитие тремора, который, однако, был

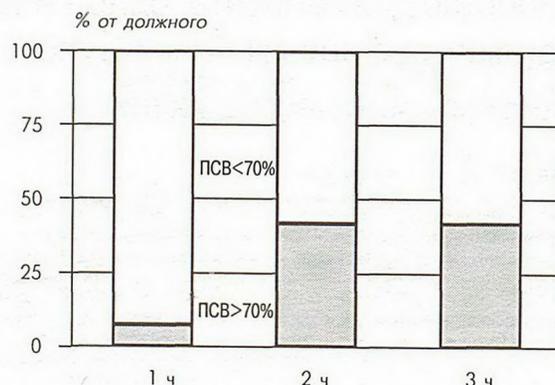


Рис.3. Количество больных с ПСВ < или > 70% через 1, 2, 3 ч терапии.

выражен незначительно и не потребовал изменения схемы терапии. Как видно из представленных в таблице данных, высокодозовая терапия β_2 -агонистами не привела к развитию выраженной тахикардии, потребовавшей отмены препарата, также как и к нарастанию гипоксемии.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности и безопасности применения β_2 -агонистов короткого действия через дозированные ингаляторы и спейсер в комплексной терапии больных с ТОВА. Достоинствами спейсеров, как средств доставки лекарственных препаратов, являются отсутствие необходимости четкой координации вдоха и высвобождения вещества, т.е. достаточно простая ингаляционная техника, а также осаждение крупных нереспираторных частиц на стенках спейсера, а не в ротовой полости. Основа правильной ингаляционной техники применения спейсера — в использовании одиночных высвобождений препарата на фоне глубокого дыхания через мундштук спейсера. Большинство проведенных исследований продемонстрировали, что при обострении астмы, в том числе и при ТОВА, эффективность β_2 -агонистов при помощи комбинации ДИ-спейсер не ниже, а порой и выше, чем при использовании небулайзера как у детей, так и у взрослых [9,10,16,18,24,25]. К преимуществам применения ДИ-спейсера, помимо простой техники использования, относятся снижение общей дозы β_2 -агонистов, легкость обработки и значительный экономический эффект [6,7,10,15,16,21,25]. Пользоваться ДИ и спейсером, как средствами доставки при обострении астмы, могут люди разных возрастов, в том числе и пожилые люди, и дети [19–21]. В метаанализе 16 рандомизированных исследований, включавших 1061 больного с обострением БА, в том числе и с ТОВА, показано, что оба ме-

тогда доставки аэрозоля обладают равной эффективностью по снижению риска госпитализации больных БА, причем как детей, так и взрослых. Использование ДИ-спейсеров может сократить длительность пребывания детей в отделении неотложной терапии, чего не было отмечено у взрослых. Оба метода доставки препарата обладают равной эффективностью по влиянию на показатели ПСВ и ОФВ₁ [7].

Таким образом, для России, где в большинстве клиник проведение небулайзерной терапии пока не получило достаточного распространения, применение спейсеров для лечения больных с обострениями БА способствовало бы внедрению в обычную клиническую практику современных подходов к терапии пациентов с тяжелыми ее обострениями. Одним из препятствий на пути более широкого применения комбинации ДИ-спейсер в терапии обострений астмы является наличие у врачей стереотипов в лечении: боязнь β_2 -агонистов, приверженность к парентеральному введению препаратов, в том числе метилксантинов, и т.д. Другой проблемой является "вера" большинства пациентов в эффективность внутривенного введения лекарственных средств, что затрудняет применение у них ингаляционных форм доставки препаратов, тем более, что большинство из больных безуспешно использует ДИ при обострении астмы до обращения за экстренной медицинской помощью. Еще одной проблемой представляется необходимость обучения пациентов технике (хоть и достаточно простой) использования ДИ-спейсера, так как это требует затрат времени для персонала [13]. Решением этих проблем могло бы стать более широкое внедрение программ обучения пациентов основам поведения при обострении, технике использования различных способов доставки лекарственных препаратов.

Таблица

Динамика изучаемых параметров в течение 3 ч наблюдения

Параметр	Исходно	1 ч	2 ч	3 ч
ПСВ, л/мин	218,3±12,3	247,5±13,2	296,4±12,8**	295±12,5**
ПСВ, %	47,1±3,4	53,8±4,1	63,6±4,0**	63,6±3,9**
Выраженность кашля, баллы	1,90±0,25	1,5±0,25	1,0±0,26**	0,8±0,24***
Выраженность "свистящих хрипов", баллы	2,67±0,08	2,08±0,08*	1,67±0,07***	1,6±0,08***
Выраженность одышки, баллы	2,5±0,16	1,72±0,19*	1,52±0,20***	1,4±0,30***
ЧДД в 1 мин	24,2±1,01	20,4±0,6*	19,8±0,6*	19,0±0,7*
SaO ₂ , %	90±1,06	93±0,84*	94±0,81*	95±0,82*
Адсист., мм рт.ст.	130±4,51	127,5±4,15	125±4,35	120±4,42
ЧСС в 1 мин	115±4,07	120±5,2	120±4,8	125±5,1

Примечание. Достоверность различий показателей больных БА с исходными данными: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,005$.

эреспал®

фенспирид

Новое эффективное противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095) 937-07-00. Факс: (095) 937-07-01



НИКО

Мобильный 4-х местный компрессорный небулайзер (ингалятор)



Разработчик и производитель ООО «Интер-Этон»

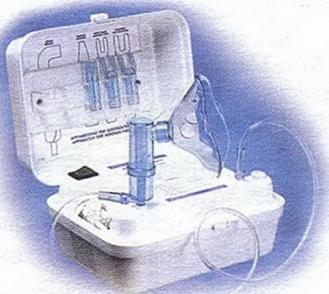
Отечественная 4-х местная ингаляционная установка для небулайзерной терапии используется при лечении заболеваний в области пульмонологии и оториноларингологии методами аэрозольтерапии, фитотерапии, ароматерапии и др.

НИКО

- может найти применение в больничных, поликлинических и санаторно-курортных учреждениях
- не требует специальной системы приточно-вытяжной вентиляции и дополнительной очистки воздуха, что упрощает подбор помещения для ингалятория
- имеет четыре степени защиты пациентов от перекрестной инфекции во время ингаляций
- снабжена экономичным распылителем, что обеспечивает эффективное использование лекарственных препаратов

БОРЕАЛ

Компрессорный небулайзер (ингалятор)



С его помощью осуществляется аэрозольтерапия при лечении различных заболеваний органов дыхания, в том числе бронхиальной астмы, а так же заболеваний носоглотки и гортани

ТРЭВЕЛНЕБ

Портативный компрессорный небулайзер (ингалятор)



Ингалятор для индивидуального пользования. Может автономно работать от батареи и от прикуривателя в автомобиле. Широко используется в службе скорой помощи для снятия бронхоспазма.

ДЕЛЬФИН

Компрессорный небулайзер (ингалятор)



ИТАЛИЯ

По характеристикам аналогичен ингалятору «БОРЕАЛ». Имеет современный дизайн, в нем используются распылитель и загубник с клапанами, что способствует экономии в расходовании лекарств

SIM O₂

Концентратор кислорода



ИТАЛИЯ

Предназначен для длительной кислородотерапии больных с легочной недостаточностью, астмой и другими бронхолегочными заболеваниями

ООО «Интер-Этон» Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская 56/17, стр. 1
Тел.: (095) 261-85-32, 261-84-22 Факс: (095) 261-79-84
e-mail: inter-eton@mtu-net.ru internet: <http://www.inter-eton.ru>



ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров А.П., Кароли Н.А., Гладенина Л.А., Стешенко Р.Н. Качество диагностики астматического статуса и его лечения. Пульмонология 1999; 4: 57–62.
2. Ребров А.П., Кароли Н.А. Анализ качества лечения больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы. В кн.: Якушин С.С. (ред.) Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 2001. 265–271.
3. Чучалин А.Г., Третьяков А.В. Астматический статус. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. т.2: М.: Агар; 1997; 151–159.
4. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000; 12: 482–486.
5. Callahan C.W. Wet nebulization in acute asthma. The last refrain? Chest 2000; 117: 1226–1228.
6. Canada asthma consensus report. 1999.
7. Gates C., Rowe B.H. Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Library 2000; Issue 3.
8. Chen Y., Dales R., Krewski D. Asthma and risk of hospitalization in Canada. Chest 2001; 119: 708–713.
9. Chou K.J., Cunningham S.J., Crain E.F. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 201–205.
10. Colacone A., Afilalo M., Wolkove N., Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. Chest 1993; 104: 8354–8361.
11. FitzGerald M. Acute asthma. Brit. Med. J. 2001; 323: 841–845.
12. Ford J.G., Meyer I.H., Sternfels P. et al. Patterns and predictors of asthma-related emergency department use in Harlem. Chest 2001; 120: 1129–1135.
13. Gibbs M.A., Camargo C.A.Jr., Rowe B.H., Silverman R.A. Therapeutic controversies in severe acute asthma. Ac. Emerg. Med. 2000; 7: 800–815.
14. Global initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heat, Lung and Blood Institute, Publication № 95–3659, 1995.
15. Hodder R.V., Callcutt L.E., Leetch J.A. Metered dose inhaler is superior to wet nebulization for emergency treatment of acute, severe asthma. Chest. 1988; 94 (suppl): 52S.
16. Idris A.H., McDermott M.F., Raucii J.C. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. Ibid. 1993; 103: 665–672.
17. Inwald D., Roland M., Kuitert I. et al. Oxygen treatment for acute severe asthma. Brit. Med. J. 2001; 323: 98–100.
18. Karpel J.P., Aldrich T.K., Prezant D.J. et al. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? Chest 1997; 112: 348–356.
19. Kerem E., Levinson H., Schuh S. et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. J. Pediatr. 1993; 123: 313–317.
20. Lin Y.Z., Hsieh K.H. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. Arch. Dis. Childh. 1995; 72: 214–218.
21. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department — is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler. Chest 1997; 112: 1501–1505.
22. National asthma education and prevention program. Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institute of Health: 1997.
23. National Heat, Lung and Blood Institute Data fact sheet. Asthma statistics. 1999.
24. Raimondi A., Schottlender J., Lombardi D., Molfino N.A. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaled with spacer, or dry powder. Chest. 1997; 112: 24–28.
25. Rodrigo C., Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer. Am. J. Emerg. Med. 1998; 16: 637–642.
26. Soler M., Imhof E., Perruchoud A.P. Severe acute asthma. Pathophysiology, clinical assesement, and treatment. Respiration 1990; 57: 114–121.
27. Turner M.O., Noerijojo K., Vedal S. et al. Risk factors for near-fatal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1804–1809.
28. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evolution of asthma in the United States. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 862–866.

Поступила 14.01.03