

Ю.С.Тихова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Кафедра фармакологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, городская клиническая больница № 20, г.Воронеж

THE EFFICACY OF MEDICATION IN BRONCHIAL ASTHMA ACCORDING TO ITS INFLUENCE ON HOMEOSTASIS OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

Yu.S.Tichova

S u m m a r y

The mathematic analysis of cardiac rhythm by the method of academic R.M.Baevsky was conducted in bronchial asthma patients in order to study the influence of long-term glucocorticoid course and its combination with magnium on homeostasis of autonomic nervous system. The cardiac rhythm was analyzed before treatment, in acute test, in 7 days and at the end of remedial course. It was found out the predomination of sympathetic part with decreasing adaptive possibilities in steroid-dependent asthma patients. The administration of corticosteroid short-term courses in combination with magnium is optimum. The appreciation of treatment requires to take into account drug's influence on human regulative system.

Р е з ю м е

У больных бронхиальной астмой (БА) с целью исследования влияния на вегетативный гомеостаз длительного, курсового лечения глюкокортикостероидами (ГКС) и их сочетания с препаратами магния проводился математический анализ ритма сердца по методу академика Р.М. Баевского до лечения, в остром тесте, на 7-й день и по окончании курса лечения. Установлено преобладание симпатического отдела со снижением адаптивных возможностей организма у кортикозависимых больных. Оптимальным является назначение коротких курсов ГКС в сочетании с препаратами магния. При оценке эффективности лечения необходимо учитывать влияние фармакологических препаратов на систему регуляции организма человека.

Уровень заболеваемости бронхиальной астмой (БА) ежегодно увеличивается и, несмотря на большое количество лекарственных препаратов, предназначенных для лечения БА, решение проблемы улучшения качества жизни при этой патологии является одной из актуальных проблем пульмонологии. [14,25] Для БА характерно волнообразное течение с трудно прогнозируемыми периодами ухудшения, требующими коррекции терапии. В то же время при данной патологии наблюдается появление разнообразной симптоматики — головная боль, сердцебиение, повышение АД, приводящей к необоснованному назначению дополнительных препаратов.

Базисная терапия включает глюкокортикостероиды (ГКС), метилксантины (МК), β_2 -агонисты, антигистаминные и другие препараты [1,2,14,25]. Большинство пациентов вынуждены принимать их почти постоянно, но контроль над состоянием и определение эффективности терапии осуществляется на основании клинических методик, являющихся субъективными. ГКС и МК, наряду с положительным действием на бронхи-

альное дерево, оказывают системное действие: электролитный и гормональный дисбаланс, аритмии и т.д. [8,11,13,15]. Появление таких нежелательных симптомов обусловлено особенностью метаболизма этих препаратов, генетическими факторами, сопутствующими заболеваниями [2,4,8,11,13,15]. Необходим индивидуальный подбор доз и ритма приема препарата с учетом хронобиологических аспектов при БА [10]. В настоящее время это осуществляется на основании определения функции внешнего дыхания. Оптимизацию приема препарата можно осуществить на основании определения уровня кортизола в крови и динамики его в течение суток с составлением индивидуального графика приема ГКС [7,10].

В последнее время рассматривается роль внутриклеточного дефицита ионов магния в формировании одного из патогенетических звеньев БА — синдрома гиперреактивности бронхов (СГРБ) [4,5,18,23]. Установлено, что у пациентов происходит снижение внутриклеточного содержания ионов магния со снижением его экскреции с мочой [5,6]. Известно, что гомеостаз

Динамика показателей вегетативного гомеостаза у больных БА

	Группы	До лечения	Острый тест	7-й день	После лечения
аХ	1 группа	0,236—0,03	0,429—0,01	0,326—0,01	0,3—0,01
	2 группа	0,19—0,02	0,23—0,01	0,22—0,01	0,23—0,01
	3 группа	0,15—0,02	0,16—0,02	0,17—0,01	0,11—0,01
АМо	1 группа	54,62—1,8	51,5—1,6	43,47—1,7	44,4—1,4
	2 группа	53,06—2,4	44,36—1,3	46,09—1,2	40,96—1,1
	3 группа	57,75—1,8	50,71—1,4	48,37—1,8	75,8—1,2
ИН	1 группа	201,3—20,1	173,3—15,1	116—11,2	147,9—10,1
	2 группа	243,9—51,6	101,7—22,6	105,9—15,6	113,1—9,4
	3 группа	174—30,3	98,5—16,7	222,2—12	693,8—46,1
Коэффициент вариации	1 группа	4,953—0,04	7,013—0,3	6,947—0,51	6,241—0,21
	2 группа	3,17—0,2	4,86—0,2	4,03—0,12	6,11—0,8
	3 группа	3,67—0,5	4,49—0,32	3,96—0,02	1,17—0,2
Математическое ожидание	1 группа	0,76—0,11	0,71—0,16	0,79—0,19	0,77—0,19
	2 группа	0,88—0,9	0,97—0,03	1,01—0,05	0,78—0,04
	3 группа	0,84—0,03	0,9—0,02	0,82—0,01	0,83—0,01

Примечание. Достоверность различий во всех группах — $p < 0,05$.

магния зависит от уровня катехоламинов и при различных стрессовых ситуациях, сопровождающихся их выбросом, изменяется уровень магния. Учитывая, что БА является гормонозависимым заболеванием, приступный период БА может быть рассмотрен как модель стресса [12,14]. Есть данные о попытках применения сульфата магния парентерально [16,20,22,26] и ингаляционно [19,23] при резистентности к β -агонистам и для коррекции ионных нарушений при данной патологии. В ранее проведенном исследовании выявлено достоверное повышение уровня головного кровотока (ГК), нормализующегося при купировании обструктивного синдрома, более выраженное при использовании ГКС. С другой стороны, известно, что при повышении уровня ГК у пациентов с другой патологией достаточно успешно использовался сульфат магния внутривенно.

Целью данного исследования является определение эффективности кортикостероидов, метилксантинов и препаратов магния при лечении БА с учетом их влияния на вегетативный гомеостаз.

Обследовано 30 больных бронхиальной астмой в период ухудшения, в возрасте от 30 до 50 лет, которые были разделены на три группы. В 1-ю включены 10 больных, принимающих кортикостероиды постоянно в течение не менее 5 лет в дозе 10—20 мг эквивалентно преднизолону, с увеличением до 30 мг в приступный период; во 2-ю — 10 больных, получавших ГКС в дозе 30 мг эквивалентно преднизолону *per os*, в период ухудшения; в 3-ю группу — 10 больных, получавших ГКС в дозе 20 мг эквивалентно преднизолону *per os* и парентерально сульфат магния в дозе 1,2 г [23].

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось методом компьютерной пневмотахометрии с регистрацией петли поток—объем. Оценка изменения вегетативного гомеостаза осуществлялась на осно-

вании компьютерного математического анализа ритма сердца по методу академика Р.М.Баевского с расчетом значений вариационного размаха (X), амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН), коэффициента вариации (V), математического ожидания (M), коэффициента вариации (1k), мощности дыхательных волн (Sd), мощности медленных волн первого порядка (Sm), мощность медленных волн второго порядка (So).

С учетом фармакокинетики [2] используемых препаратов проводились острые тесты для каждого пациента в 1-й день приема с определением функции внешнего дыхания и оценкой изменения вегетативного гомеостаза на основании математического анализа ритма сердца; с последующим контролем на 7-й и 14-й день лечения. Достоверность различий анализировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Исходно для всех больных характерно значительное снижение объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, причем для 1-й группы, принимающих длительно ГКС, характерен эмфизематозный тип обструктивных нарушений со значительным снижением объемной скорости выдоха, МОС₅₀, МОС₇₅, ЖЕЛ, составляющей 28—32% от нормы. Для больных, принимающих ГКС курсами, изменения ППО — по бронхитическому типу со значительным равномерным снижением скоростных показателей: ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, составляющих 24—39% от нормы.

У пациентов, принимающих ГКС постоянно, в остром тесте нет динамики объемных и скоростных показателей, но на 7-й и 14-й день выявлена достоверно положительная динамика ЖЕЛ (61,8% и 74,52% от нормы соответственно); ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ (56—78% от нормы). Во 2-й группе у больных, леченных короткими курсами ГКС, в остром тесте отмечалась

достоверная положительная динамика ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, составляющая 15—20% от исходных значений. В 3-й группе, у больных получавших ГКС и сульфат магния, достоверная положительная динамика этих показателей более выражена — 20—25% от исходных значений.

Не столь однозначными и прогнозируемыми явились результаты математического анализа ритма сердца, позволяющие судить о балансе симпатической (СНС) и парасимпатической (ПСНС) вегетативной нервной системы с оценкой вегетативного гомеостаза — по изменению значений вариационного размаха (X), амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН); устойчивости регуляции — по коэффициенту вариации (V), индексу напряжения (ИН), математическому ожиданию (M), коэффициенту корреляции (1 k); изменениях активности подкорковых нервных центров (ПНЦ) — по значениям мощности дыхательных волн, медленных волн первого и второго порядка.

Во всех трех группах исходно умеренно преобладала СНС, но в первой группе — по значениям вариационного размаха — умеренно преобладала ПСНС, а по значениям АМо и ИН — сохранен вегетативный гомеостаз (таблица). В остром тесте сохраняется умеренное преобладание СНС в группе больных, получающих ГКС и сульфат магния; баланс вегетативной нервной системы у больных, получающих курсовое лечение ГКС; некоторое преобладание ПСН — у гормонозависимой группы. На 7-й день достигнут баланс обоих отделов вегетативной нервной системы во всех группах. На 14-й день сохранение вегетативного гомеостаза в 1-й и 2-й группе. При продолжении использования сульфата магния в сочетании с ГКС значения индекса напряжения и амплитуды моды соответствовали преобладанию СНС, причем цифры превышали исходные значения.

Дизрегуляция с преобладанием СНС характерна для больных, не получавших ГКС постоянно, у кортикозависимых больных значения математического ожидания более свойственны для преобладания ПСНС, эта тенденция сохранялась на всем протяжении времени наблюдения. В группе, получавшей ГКС короткими курсами, устойчивость регуляции достигнута в первые дни приема препарата (соответствующие значения получены в остром тесте и сохранялись по окончании курса терапии, но вряд ли можно судить по восстановлению устойчивости регуляции в остром тесте об эффекте ГКС в течении 1,5 часа). В 3-й группе (ГКС и сульфат магния) — преобладание в дизрегуляции СНС с восстановлением устойчивости регуляции в остром тесте и через 7 дней терапии, с появлением дизрегуляции с преобладанием СНС через 14 дней, причем значения ИН, математического ожидания, коэффициента вариации превышали исходные.

Умеренное усиление активности подкорковых нервных центров (ПНЦ) наблюдалось у кортикозависимых больных без достоверной положительной динамики в ходе лечения. Для других групп более характерно ослабление активности подкорковых нервных центров

с нормализацией ее у получавших ГКС (в остром тесте, по окончании курса).

Несомненно, клинический эффект более выражен у больных, получавших короткий курс ГКС и сочетание ГКС с сульфатом магния, по сравнению с гормонозависимыми пациентами, что подтверждается положительной динамикой функции внешнего дыхания и клиническими критериями, длительность относительной ремиссии более выражена при использовании дополнительно сульфата магния. У кортикозависимых пациентов клиническая эффективность менее выражена, причем иногда большее значение приобретают побочные действия этой группы препаратов. Но даже в период ухудшения нет выраженных изменений вегетативного гомеостаза, устойчивости регуляции, изменения активности ПНЦ, что скорее свидетельствует об отсутствии какой либо реакции на стресс (приступ удушья) и, соответственно, — адаптационных реакций. Известно, что в период приступов, на фоне десенситизации β -рецепторов, происходит активация функции надпочечников с увеличением концентрации кортизола в крови. Очевидно, что при длительном использовании ГКС происходит подавление функции надпочечников. Возможно, это является причиной усиления активации подкорковых нервных центров с подавлением гипоталамо-гипофизарной системы.

Эффективность ГКС при лечении БА не требует особых доказательств (клинические критерии, нормализация функции внешнего дыхания, восстановление вегетативного гомеостаза, устойчивости регуляции и т.д.), более предпочтительны короткие курсы терапии с использованием адекватных доз. Но дополнительно может быть назначен сульфат магния внутривенно в течение недели, так как более длительный срок лечения приводит к вегетативным нарушениям, равным исходным значениям. Известно, что для БА характерен внутриклеточный дефицит ионов магния, не связанный с какими-либо изменениями значений сывороточного магния, избыток этих ионов может привести к электролитным нарушениям и угнетению дыхательного центра. Парентеральное введение более оправданно небольшими дозами, короткими курсами, что, возможно, связано с дискоординацией сывороточного и внутриклеточного содержания ионов магния.

Таким образом, наиболее оптимальным сочетанием препаратов при лечении больных БА, с учетом влияния на вегетативный гомеостаз, на фоне выраженного клинического эффекта, является совместное назначение глюкокортикостероидов и препаратов магния (коротким курсом).

В ы в о д ы

1. У больных БА в период ухудшения наблюдается вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатического отдела.
2. Длительный прием ГКС приводит к снижению адаптивных способностей организма.

3. Базисная терапия ГКС может быть дополнена препаратами магния коротким курсом в оптимальных дозах.
4. Оценка эффективности лечения больных может производиться не только на основании субъективного состояния и изменения функции внешнего дыхания, но и с использованием методик, определяющих состояние системы регуляции организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких // Русск. мед. журн.— 1997.— Т.5, № 17.— С.1105—1114.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М., 1993.— С.208—221.
3. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1993.
4. Дудина О.В. Гомеостаз глюкокортикостероидных гормонов, магния, кальция, цинка, меди у больных бронхиальной астмой и отдельные аспекты их взаимодействия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1995.
5. Емельянов А.В. Диагностика, патогенетическое значение и терапия нарушения гомеостаза двухвалентных катионов (магния, кальция) у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— СПб., 1994.
6. Евтушевская Е.В. Вегетативная регуляция сердца у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Владивосток, 1996.
7. Ландышев Ю.С., Мищук В.П. Суточные ритмы уровня АКГТ, кортизола и 17-оксикортикостероидов у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1994.— № 3.— С.8—12.
8. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Шеянов М.В. Факторы, определяющие течение и отдаленные исходы бронхиальной астмы; медикаментозная терапия // Клин. мед.— 1997.— № 7.— С.59.
9. Святлов И.С., Шилов А.М. Магний — природный антагонист кальция // Там же.— 1996.— № 3.— С.54—56.
10. Федосеев Г.В., Дегтярева З.Я. Хронобиологические аспекты физиологии и патологии легких.— М.: Медицина, 1989.— С.236—248.
11. Трофимов В.И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных

- этапах развития бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С.18—20.
12. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая глюкокортикоидная рецепция и функции надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой // Там же.— С.13—18.
13. Чучалин А.Г., Чеглакова Т.А., Шмушкович Б.И. Бронхиальная астма. Механизмы кортикозависимости // Там же.— 1993.— № 1.— С.37—48.
14. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: АГАР, 1997.
15. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.
16. Bloch H., Silverman R., Mancherje N., Grant S., Jagminas L., Scharf S.M. Intravenous magnesium sulfate as adjunct in the treatment of acute asthma // Chest.— 1995.— Vol.107.— P.1576—1581.
17. Briton J., Pavord I., Richards K., et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.357—362.
18. Bernstein W.K., Knastgir T., Knastgir A. et al. Lack of effectiveness of magnesium in chronic stable asthma // Arch. Intern. Med.— 1995.— Vol.155.— P.271—276.
19. Chade V.T., Skoner D.P. A trial of nebulised magnesium sulphate to reverse bronchospasm in asthmatic patients // Ann. Emerg. Med.— 1992.— Vol.21.— P.111—115.
20. Green S.M., Rothrock S.G. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalisation // Ibid.— 1992.— Vol.21.— P.260—265.
21. Hill J., Micklewright A., Lewis S., Briton J. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.2225—2229.
22. Tiffany B.R., Berk W.A., Todd I.K., White S.R. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations // Chest.— 1993.— Vol.104.— P.831—834.
23. Scorodin M.S., Freebeck P.C., Yetter B., Nelson J.E., Van de Graaf M., Walsh J.M. Magnesium sulphate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline // Chest.— 1994.— Vol.105.— P.701—705.
24. Regulatory processes in allergy and asthma: Proc. of the symp. celebrating the found, of the swiss inst of allergy asthma // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1989.— Vol.8.— P.4.
25. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.

Поступила 22.05.98.