

Н.А.Дидковский, В.К.Трескунов, Т.В.Захаржевская

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АСПИРИНОВОЙ АСТМЫ

НИИ физико-химической медицины Минздрава России, ММА им. И.М.Сеченова

SOME ASPECTS OF PATHOGENIC THERAPY OF ASPIRINIC ASTHMA

N.A.Didkovsky, V.K.Treskunov, T.V.Zakhardjevskiy

Summary

In the article, the authors offers to execute aspirin desensitization by the slow every week inclination of the acetylsalicylic acid quantity beginning from minimal doses of the drug obtained by patients in severe cases of the asthma when the sensitivity coefficient is greater or equal 2.0.

If the very high sensitivity to cyclooxygenase blockers and of the relapses of the disease present during the desensitization, hemosorbtion is an effective way to prevent exacerbation or to decrease the salicylic sensitivity.

Резюме

В статье авторы предлагают осуществлять десенсиитизацию аспирином в тяжелых случаях аспириновой астмы, когда коэффициент чувствительности к аспирину больше или равен 2,0, путем медленного еженедельного наращивания количества принимаемой больными ацетилсалициловой кислоты, начиная лечение с минимальных доз препарата.

При наличии очень высокой чувствительности к блокаторам циклооксигеназы, а также в случаях рецидива заболевания во время десенсиитизации, эффективным способом купирования обострения или снижения чувствительности к салицилатам является гемосорбция.

Бронхиальная астма, сочетающаяся с непереносимостью блокаторов циклооксигеназы — аспирина, анальгина, бутадiona и др., выделяется среди других клинко-патогенетических форм заболевания упорным, рецидивирующим течением, нередко осложняющимся развитием глюкокортикозависимости и глюкокортикорезистентности. Внедрение в клинческую практику определения коэффициента чувствительности к аспирину (КЧА) = $\lg \%$ падения показателя бронхиальной проходимости / количество аспирина, вызвавшее это падение (г), а также выявление его корреляции с выраженностью клинческих, функциональных и иммунных нарушений позволили выделить группу больных аспириновой астмой (АА), наиболее неблагоприятную в прогностическом отношении. Как было показано [1,2], при КЧА $\geq 2,0$ заболевание характеризуется наиболее тяжелыми проявлениями. К тому же в этих случаях, как правило, не удается провести специфическую десенсиитизацию ацетилсалициловой кислотой, которая является одним из наиболее эффективных методов патогенетической терапии АА. Вследствие высокой степени чувствительности бронхоторного аппарата больного к блокаторам циклооксигеназы прием начальных доз препарата провоцирует рецидив бронхоспазма. В большинстве случаев на этом этапе десенсиитизация прекращается и к ней клинцисты больше не прибегают, ограничиваясь в дальнейшем традиционными способами лечения — назначением бронхорасширяющих и глюкокортикостероидных препаратов.

В лечении 28 больных АА с высоким КЧА ($3,8 \pm 0,6$) были использованы два способа, позволяющие

значительно повысить эффективность десенсиитизации ацетилсалициловой кислотой.

Первый способ характеризовался осторожным началом терапии с применения очень малых доз препарата, вызвавших падение бронхиальной проходимости во время провокации приемом аспирина внутрь на 25 и более процентов, по данными исследования динамики показателя потока форсированного выдоха на уровне мелких бронхов (P_{25}). Как правило, начальные дозы составляли 2,5—5 мг/сутки. Дальнейшее наращивание дозы ацетилсалициловой кислоты происходило ступенчато. В течение 5—7 дней больной ежедневно принимал одну и ту же дозу аспирина утром, после завтрака. Состояние бронхиальной проходимости контролировалось по показаниям пикфлоуметра. По истечении указанного срока прием начальной дозы медикамента уже не вызывал изменения показателя пикового потока. Полная стабилизация показателей бронхиальной проходимости, развитие толерантности больного к назначенному количеству аспирина служили показанием к увеличению дозы в два раза. Аналогично, через неделю количество препарата, принимаемого больным, увеличивалось еще на 100%. После достижения толерантности к 40 мг аспирина дальнейшее наращивание дозы осуществлялось по 20 мг в неделю. Когда количество препарата достигало 125—250 мг/сутки, дальнейшее наращивание дозы аспирина прекращали и больной в течение месяца принимал это количество медикамента ежедневно. При хорошей переносимости аспирина прием поддерживающих доз продолжался до года. По этой схеме проведена десенсиитизация ацетилсалициловой кислотой 14 больным АА. У 12 больных процедура

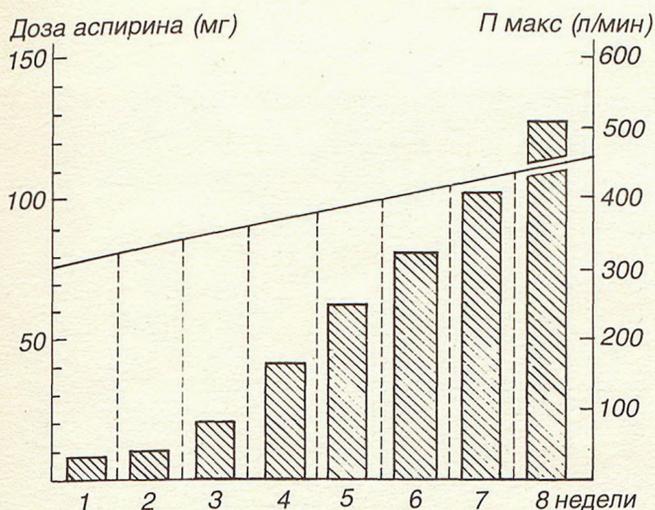


Рис. 1. Десенситизация аспирином больного К.

Здесь и на рис. 2. столбцы — доза аспирина, линия — пиковый поток форсированного выдоха.

закончилась развитием полной толерантности к приему антагонистов циклооксигеназы, что значительно улучшило течение бронхиальной астмы. У них отсутствовали тяжелые рецидивы заболевания, вдвое сократилось количество приступов удушья и потребность к базисной терапии. У 3 больных, получавших 4—8 мг триамсинолона в сутки, удалось снизить дозу глюкокортикостероидного гормона до 2 мг/сутки. Важно отметить, что 10 больных были десенситизированы в амбулаторных условиях.

Через год приема поддерживающих доз аспирина 6 больных прекратили десенситизацию из-за отсутствия рецидивов бронхиальной астмы, 1 больная — вследствие возникновения беременности, диспепсические явления и выраженная полнота способствовали отказу от приема препарата 5 больных через 5—6 месяцев после начала терапии. В двух случаях через 2—3 года после окончания десенситизации зафиксировано сохранение частичной толерантности к блокаторам циклооксигеназы.

У 2 из 14 больных, проходивших десенситизацию аспирином по описанной ранее схеме, прием 50—60 мг аспирина вызвал стойкое снижение показателей бронхиальной проходимости, поэтому данным больным десенситизацию продолжали только после использования гемосорбции. Как показали предварительные исследования [2], гемосорбция способствует снижению чувствительности больного к аспирину. Эта процедура была применена во время десенситизации 16 больных АА (сюда вошли 2 больных, которым не удалось провести лечение без гемосорбции). В данной группе $KЧa = 3,9 \pm 0,6$. Гемосорбция осуществлялась в веновенозном контуре через активированный уголь СКН—1К. За одну процедуру перфузировалось 3—4 литра крови. Нейтрализация свертывающей системы происходила при помощи введения 20—25 тыс. ЕД гепарина. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Через неделю после процедуры $KЧa$ снижался до уровня $1,6 \pm 0,4$ ($p < 0,005$). Поэтому доза, провоцирующая достоверное снижение P_{25} , значительно повышалась, т.е. десенситизация начиналась с гораздо больших доз

аспирина, чем в предыдущей схеме. Как правило, больные хорошо переносили прием 20—30 мг ацетилсалициловой кислоты. Еженедельно количество принимаемого больным медикамента удваивалось. Через 2—3 недели развивалась толерантность к приему 120 мг и более аспирина. Если наращивание дозы препарата вновь приводило к ухудшению состояния больного, тогда гемосорбцию осуществляли повторно (3 больных).

При сочетании непереносимости аспирина с сенсibilизацией к экзоаллергенам гемосорбция существенно снижала уровень гиперчувствительности к аллергену. Для подобной категории больных бронхиальной астмой сочетание гемосорбции и десенситизации аспирином является средством выбора. Клинические результаты (длительность безрецидивного течения заболевания, снижение потребности в базисной терапии) у больных, десенситизированных к аспирину после гемосорбции, практически не отличались от группы больных, десенситизированных без применения гемосорбции.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезни двух больных АА, десенситизированных различными способами.

Больной К., 42 лет, болен бронхиальной астмой с тридцатилетнего возраста. После удаления полипов носа впервые развился приступ удушья. В дальнейшем обнаружил непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов после попытки использовать теофедрин для купирования бронхоспазма. Через 10 мин. после приема медикамента возникло резкое ухудшение дыхания, сопровождавшееся появлением генерализованной крапивницы, а также ринитом. Постепенно заболевание приняло непрерывно рецидивирующий характер. Ежедневно больной отмечал 4—8 приступов удушья, которые с трудом купировались ингаляциями беротека. Состояние стабилизировалось только после госпитализации и назначения глюкокортикостероидных гормонов (полькортолон 12 мг/сутки). При проведении пробы с аспирином P_{25} оказался равен 21% от должной величины. Прием 5 мг аспирина вызвал падение показателя на 25%, следовательно $KЧa = 3,7$. Десенситизация аспирином проводилась без применения гемосорбции. Ход лечения показан на рис. 1.

Как показано на рисунке, через 8 недель больной стал толерантен к приему 125 мг ацетилсалициловой кислоты. На фоне проводимого лечения значительно улучшились показатели пикового потока форсированного выдоха, с 300 до 450 л/мин. P_{25} вырос до 59%. Параллельно отмечалось уменьшение числа приступов удушья до 1 эпизода в 2—3 дня. Практически исчезла потребность в приеме бронхорасширяющих препаратов. Вместо таблетированного полькортолона больной принимал ингаляции бекотида по 400 мкг в

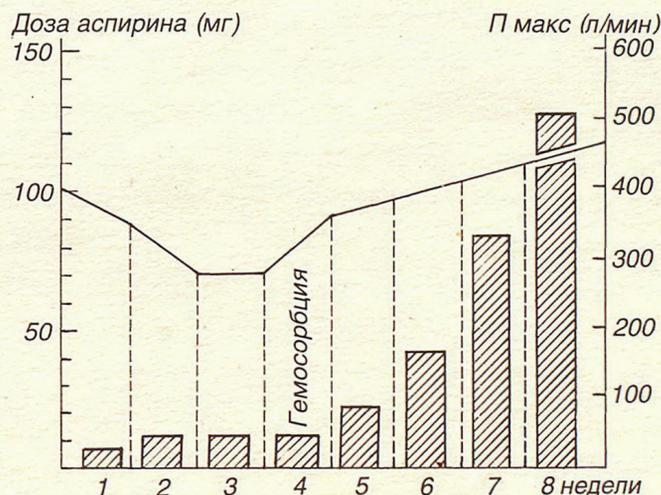


Рис. 2. Десенситизация аспирином больной Г.

сутки. Поддерживающая терапия продолжалась в течение года, больной принимал по 125 мг аспирина в сутки, затем прекратил прием препарата. Через три года ему ввели баралгин в связи с болями в пояснице, при этом ухудшения дыхания не наблюдалось.

На рис. 2 изображен процесс десенсилизации больной Г., 28 лет, в течение 5 лет страдающей бронхиальной астмой тяжелого течения. Ежегодно больная 3—4 раза госпитализировалась с обостренным бронхиальной астмы. Стабилизация состояния больной наступила после начала глюкокортикостероидной терапии полкортолоном в дозе 8 мг/сутки. Исходя из тяжести течения заболевания, исключив аллергическую природу бронхоспазма с помощью постановки кожных скарификационных проб со стандартным набором аллергенов (уровень иммуноглобулина Е в крови 32 МЕ/мл, в норме до 120 МЕ/мл), для диагностики непереносимости блокаторов циклооксигеназы была проведена проба с аспирином. Прием внутрь 10 мг препарата вызвал падение P_{25} на 38%, т.е. КЧа — 3,58. Как показано на рис. 2, попытка десенсилизации малыми дозами ацетилсалициловой кислоты не принесла успеха и вызвала падение пикового потока форсированного выдоха с 400 л/мин до 300 л/мин, что сопровождалось появлением приступов удушья. Для снижения уровня чувствительности к аспирину больной была осуществлена гемосорбция, через неделю после которой КЧа стал равен 1,69. В дальнейшем десенсилизация проходила без осложнений, еженедельно количество принимаемого больной аспирина удваивалось. Через 4 недели после проведения процедуры гемосорбции больная стала толерантной к блокаторам циклооксигеназы. При этом не рецидивировали приступы удушья. Через год поддерживающей терапии аспирином удалось отойти от приема таблетированных глюкокортикостероидов, заменив их системное назначение ингаляциями бекотида (300 мкг/сут.).

В заключение необходимо указать на основании собственных и литературных данных, что десенсилизация аспирином является одним из наиболее эффективных способов патогенетической терапии АА [3]. При наличии высокой степени чувствительности больного к ацетилсалициловой кислоте ($KЧa \geq 2,0$) десенсилизация начинается с минимальных доз, осуществляется ступенчато, еженедельно, небольшими дозами наращивая количество принимаемого препарата. Для снижения чувствительности больного к салицилатам, а также в случаях рецидива бронхиальной астмы в процессе лечения рекомендуется проведение гемосорбции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В., Евсев Н.Г., Решетова Н.В., Шмелева Т.К. Диагностика и лечение аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1991.— N2.— С.30—33.
2. Захаржевская Т.В. Дифференцированная терапия различных вариантов течения аспириновой астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук.— М., 1990.
3. Припутенева З. Эффективность различных схем десенсилизации аспирином и исследование роли метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук.— М., 1990.

Поступила 08.07.93.

© Коллектив авторов, 1993

УДК 613.24-036.12-085.382.012.8

Л.И.Дворецкий, Н.А.Дидковский, Д.Ф.Петраков, П.А.Воробьев

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ АУТОЛОГИЧНЫХ НЕЙТРОФИЛОВ (К ВОПРОСУ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ХНЗЛ)

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФУВ ММА им. И.М.Сеченова

INFLUENCE OF SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES PATIENTS ON THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF AUTOLOGIC NEUTROPHILS (NOTES TO THE QUESTION OF PLASMAPHERESIS USE IN C N P D)

L.I.Dvoretzky, N.A.Didkovsky, D.F.Petrakov, P.A.Vorobiev

S u m m a r y

Serum of patients with exacerbation of infection-dependent bronchial asthma caused the decrease of the phagocytic activity of autologic and donor neutrophils. Plasmapheresis inclusion to complex therapy of the disease promoted the increase of parameters of the phagocytic number and the phagocytic index of neutrophils. Moreover, plasmapheresis decreased the depressing effect of patient serum of this asthma form on the phagocytic activity of autologic neutrophils. This fact may be a basis for plasmapheresis use in patients with this asthma form for exacerbation prevention.

Р е з ю м е

Плазма больных с обострением инфекционно-зависимой бронхиальной астмой вызывает угнетение поглотительной активности аутологичных нейтрофилов. Включение лечебного плазмафереза в комплексную терапию заболевания способствовало повышению показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов. Кроме того, плазмаферез уменьшал угнетающий эффект плазмы больных инфекционно-зависимой астмой на поглотительную активность аутологичных нейтрофилов, что может служить обоснованием назначения плазмафереза больным инфекционно-зависимой бронхиальной астмой для купирования обострения заболевания.