

## Ингаляционная терапия обострений бронхиальной астмы у детей

ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова", кафедра детских болезней:  
119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

N.A. Geppe, N.G. Kolosova

## Inhalation therapy of asthma exacerbations in children

### Summary

This was an open comparative trial of efficacy and safety of combined bronchodilating nebulized therapy in children with moderate to severe bronchial asthma (BA). As a result, combination of ipratropium bromide and short-acting  $\beta_2$ -agonists was found to have additive effect on lung function in BA exacerbation.

**Key words:** bronchial asthma, children, inhalation therapy, bronchodilating therapy, nebulizer, ipratropium bromide, salbutamol.

### Резюме

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности комбинированной бронхолитической терапии через небулайзер у детей с бронхиальной астмой (БА) среднетяжелого и тяжелого течения. Результаты исследования показали, что назначение ипратропиума бромид в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия оказывает аддитивное действие на функцию легких у пациентов с обострением БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ингаляционная терапия, бронхолитическая терапия, небулайзер, ипратропиум бромид, салбутамол.

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее частым хроническим заболеваниям у детей, оказывающим значительное влияние, как на самого ребенка, так и членов его семьи. Достижения современной медицины позволяют эффективно контролировать течение этого заболевания у большинства пациентов. Однако БА имеет волнообразное течение с периодами обострения и ремиссии. Ее клинические проявления у детей варьируются от кратковременной одышки, которая проходит сама по себе, до выраженных эпизодов затрудненного дыхания — с чувством сдавливания в груди, дистанционными свистящими хрипами. Обострение заболевания может быть вызвано различными провоцирующими факторами. Возможно длительное затруднение дыхания, длящееся дни, недели и требующее планового назначения бронхолитиков и противовоспалительной терапии.

Среди многообразных триггеров обострений БА выделяются неспецифические факторы, вызывающие бронхоконстрикцию (такие как холодный воздух, физическая активность, изменения погоды), и факторы, под действием которых формируется воспаление в дыхательных путях (аллергены, респираторные вирусные инфекции, факторы окружающей среды, озон). Для доставки бронхолитических препаратов используют различные ингаляционные устройства. Наиболее часто применяют дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Однако ошибки техники ингаляции с некоординированным вдохом приводят к менее глубокому распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа

побочных эффектов и повышению общей стоимости терапии. У многих детей и взрослых возникают трудности в выполнении рекомендаций по использованию ингаляторов, поэтому им рекомендовано использование ДАИ со спейсером или спейсером и маской [1]. В течение последних лет все чаще применяется небулайзерная терапия.

В качестве препаратов неотложной помощи используют 3 группы бронхоспазмолитических препаратов: короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (КДБА), ипратропиума бромид, короткодействующие метилксантины (табл. 1). В дополнение к релаксации гладкой мускулатуры КДБА оказывают многообразные терапевтические эффекты. Они увеличивают мукоцилиарный транспорт, ингибируют выделение медиаторов и снижают проницаемость эндотелия, уменьшая отек. Ингаляционные КДБА назначаются не более 4 раз в день. Предпочтение отдается эпизодическому приему. При увеличении частоты использования КДБА необходимо пересмотреть и усилить базисную терапию [2].

Антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) блокируют мускариновые М3-рецепторы для ацетилхолина, участвующего в развитии спазма гладкой мускулатуры бронхов и вызывают расширение бронхов путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях. Они также блокируют рефлекторную бронхоконстрикцию, вызванную вдыханием различных раздражающих веществ.

Добавление к КДБА антихолинергических препаратов дает синергетический эффект. Связано это с влиянием препаратов на различные отделы брон-

Таблица 1

## Лекарственные формы бронхолитиков для ингаляционной терапии

Группы медикаментов	Название	Дозировка
КДБА	Фенотерол	1 капля = 50 мкг фенотерола гидробромида. Подростки старше 12 лет: 0,5 мл (10 капель = 0,5 мг фенотерола гидробромида), в тяжелых случаях – от 1 до 1,25 мл (20–25 капель = 1,00–1,25 мг фенотерола гидробромида). Дети от 6 до 12 лет: 0,25–0,50 мл (5–10 капель = 0,25–0,50 мг фенотерола гидробромида). Дети до 6 лет (с массой тела < 22 кг): ~ 50 мкг / кг на прием (5–20 капель = 0,25–1,00 мг) до 3 раз в день
	Сальбутамол	Раствор для ингаляций 1 мг / 1 мл – ампулы по 2,5 мл. Взрослые и дети старше 1,5 года: средняя начальная доза сальбутамола, вводимого ингаляционно с помощью небулайзера, составляет 2,5 мг, но может быть увеличена до 5 мг. Ингаляции можно повторять 4 раза в сутки
М-холинолитики	Ипратропиума бромид	1 капля = 0,0125 мг ипратропиума бромида. Взрослые и дети старше 12 лет: по 2,0 мл (40 капель = 0,5 мг) 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза – 8,0 мл (2 мг). Дети от 6 до 12 лет: по 1,0 мл (20 капель = 0,25 мг) 3–4 раза в день. Максимальная суточная доза – 4 мл (1 мг). Дети до 6 лет: по 0,4–1,0 мл (8–20 капель = 0,10–0,25 мг) 3–4 раза в день
Комбинация КДБА и М-холинолитика	Ипратропиума бромид + сальбутамол	Раствор для ингаляций: ипратропиума бромид 200 мкг + сальбутамол 1 мг / 1 мл, ампулы по 2,5 мл. Взрослые и дети старше 12 лет: 1 ампула 3–4 раза в день
	Ипратропиума бромид + фенотерол	У подростков старше 12 лет: 1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки. У детей в возрасте 6–12 лет: 0,5–1,0 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки. У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела – < 22 кг): 25 мкг ипратропиума бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида = 0,1 мл (2 капли) на 1 кг массы тела (на 1 дозу), но не более 0,5 мл (10 капель на 1 дозу) до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мл

хов (антихолинергические препараты воздействуют преимущественно на проксимальные, КДБА – на дистальные отделы), различными механизмами влияния на тонус бронхов, различной продолжительностью действия [3, 4].

Важное значение комбинированной терапии ипратропиума бромидом и сальбутамолом у больных БА было показано *G.J.Rodrigo* и *J.A.Castro-Rodriguez* в метаанализе крупных рандомизированных исследований (общее число больных – 3 611) [5]. О пользе комбинированного лечения свидетельствовало существенное сокращение случаев госпитализации (на 30–60 %) и улучшение функции легких. При этом количество побочных эффектов не увеличивалось. Лечение антихолинергическими препаратами в сочетании с КДБА было эффективнее у пациентов с умеренной и тяжелой обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) – ≤ 70 %<sub>долж.</sub>), получавших терапию многократно [6]. Полное восстановление бронхиальной проходимости у детей происходит постепенно, что может потребовать продолжительного применения препаратов в течение нескольких дней.

## Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности комбинированной бронхолитической терапии через небулайзер у детей с БА. У детей старше 12 лет использовался комбинированный препарат, в состав которого входит КДБА сальбутамол (1 мг) и ипратропиума бромид (200 мкг) в 1 мл. 45 пациентов 12–17 лет (средний возраст – 13,4 ± 1,6 года) с БА легкого (20 человек) и среднетяжелого течения (25 человек) в период обострения получали комбинированный препарат сальбутамола и ипратропиума бромида (1-я группа). Группу сравнения (2-я группа) составили 30 детей сходного возраста и тяжести БА, получавшие сальбутамол (1 мг

в 1 мл) через небулайзер. В качестве средства доставки использовались компрессорные небулайзеры с современной системой виртуальных клапанов. Благодаря использованию технологии виртуальных клапанов респираторная фракция составляет 76 %, что позволяет оптимизировать воздушный поток для детей и увеличить эффективность терапии при использовании стандартных доз лекарственных препаратов. В 1-й и 2-й группе терапия назначалась 3 раза в день в течение 10 дней.

Критерии включения были следующими: пациенты 12–17 лет с диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения, установленным не менее чем за 6 мес. до исследования; симптомы бронхообструкции в виде одышки, приступообразного кашля; ОФВ<sub>1</sub>, по данным спирометрии, – 60–70 %<sub>долж.</sub>, прирост ОФВ<sub>1</sub> после 200 мкг сальбутамола – > 12 %. Критериями исключения являлись: тяжелое обострение БА, требующее применения системных глюкокортикостероидов; повышение чувствительности к одному из компонентов препарата; аритмия.

Основными триггерами обострения БА у детей 1-й и 2-й группы были острые респираторные вирусные инфекции (62 %) и пыльца растений (40 %). Большинство пациентов 1-й и 2-й группы получали базисную терапию: кромоны (14 % и 16 % соответственно), низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов – иГКС (40 % и 42 %), комбинированную терапию иГКС и длительно действующими β<sub>2</sub>-агонистами (20 % и 17 %). Не получали базисной терапии к моменту обращения 26 % и 25 % детей из каждой группы. Для оценки клинической эффективности бронхолитической терапии использовался дневник пациента с суммарной оценкой в баллах симптомов бронхиальной обструкции (кашля, одышки, чувства тяжести в грудной клетке). Контроль БА оценивали с помощью теста АСТ до начала лечения и на фоне проводимой терапии. С помощью спирометрии на приборе SP1 (*Shiller*, Швейцария) оценивалась эффективность

бронхолитической терапии по динамике форсированной жизненной емкости легких, ОФВ<sub>1</sub> и пиковой скорости выдоха на 1, 3, 5 и 10-й дни наблюдения. Также в 1-й и 10-й день проводился бронхолитический тест через 15 и 40 мин. Безопасность препаратов оценивалась у пациентов по частоте сердечных сокращений, артериальному давлению после ингаляции бронхолитика через 5, 15, 60 мин, жалобам (головная боль, кашель, бронхоспазм) в дневнике пациента. Результаты исследования были обработаны методом медицинской статистики с помощью программы SPSS 10.5.

## Результаты и обсуждение

При проведении небулайзерной терапии в обеих группах наблюдалась положительная динамика. Уже после 1-й ингаляции дети отмечали уменьшение симптомов бронхиальной обструкции (одышки, кашля). Достоверное уменьшение выраженности симптомов БА регистрировалось в 1-й группе уже к 3-му дню терапии с  $4,2 \pm 0,8$  до  $2,30 \pm 0,24$  балла ( $p < 0,05$ ), как показано на рис. 1. К 5-му дню симптомы были минимальны, к 10-му дню оставался кашель у 3 детей 1-й группы и 2 детей 2-й группы.

У всех детей результаты теста АСТ до начала бронхолитической терапии свидетельствовали о недостаточном контроле БА или его отсутствии. Средний показатель составил в 1-й группе  $15,4 \pm 1,2$  балла, во 2-й —  $15,7 \pm 1,5$  балла. На фоне лечения достоверно улучшались показатели АСТ-теста у пациентов обеих групп ( $24,8$  и  $24,2$  балла соответственно;  $p < 0,05$ ).

Исходно при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) показатели ОФВ<sub>1</sub> были существенно снижены в обеих группах ( $\leq 70\%$  долж.), что указывает на среднетяжелое обострение БА. В 1-й день наблюдения спирография проводилась через 15 и 40 мин после ингаляции бронхолитиков. Через 15 мин после ингаляции достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> регистрировался в 1-й группе (с  $68,70 \pm 2,01$  до  $85,40 \pm 1,97\%$  долж.). Через 40 мин после ингаляции нормализация показателей отмечалась в обеих группах ( $91,90 \pm 1,34$  и  $86,2 \pm 1,6$  соответственно). Уже к 3-му дню терапии у 67 % пациентов в 1-й группе и у 59 % — во 2-й показатели ОФВ<sub>1</sub> были в пределах нормы. Стойкая нормализация показателей  $> 80\%$  долж. отмечалась у всех пациентов 1-й группы к 5-му дню лечения и к 10-му дню — у пациентов обеих групп (рис. 2).

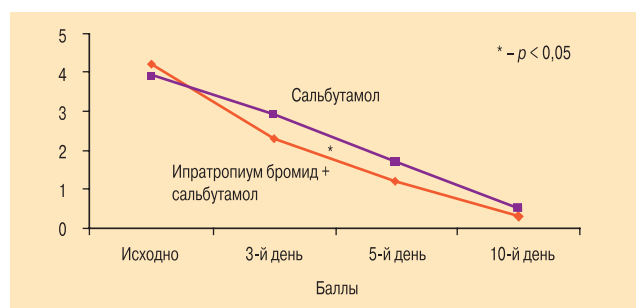


Рис. 1. Динамика симптомов БА на фоне бронхолитической терапии по данным дневников пациентов ( $M \pm m$ )

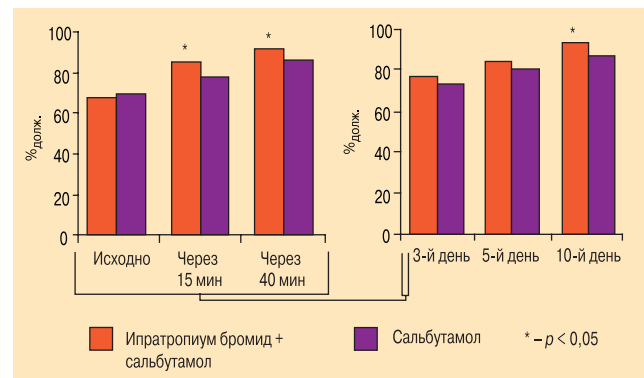


Рис. 2. Изменение ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии бронхолитиками ( $M \pm m$ )

При оценке побочных проявлений (тахикардии, тремора и др.) в обеих группах частота составила в 1-й группе — 2,8 %, во 2-й — 3,2 %.

Следует отметить, что исчезновение клинических симптомов БА отмечалось в обеих группах, в то время как улучшение ФВД, по данным спирографии, преимущество наблюдалось у детей, получающих комбинированную терапию. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых показано, что назначение ипратропиума бромида в сочетании с КДБА оказывает аддитивное действие на функцию легких у пациентов при обострении БА [7]. Результаты проведенного исследования демонстрируют не только эффективность комбинации ипратропиума бромида и сальбутамола при обострениях БА у детей, но и безопасность ее применения.

Механизмы развития бронхиальной обструкции у детей сходны с таковыми у взрослых пациентов, но имеют ряд особенностей, связанных с физиологией формирующейся бронхолегочной системы. Обструкция дыхательных путей при БА развивается в результате бронхоконстрикции, гиперсекреции слизи, отека слизистой, клеточной инфильтрации и десквамации эпителия и воспалительных клеток. В регуляции тонуса гладких мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Сальбутамол проявляет преимущественно  $\beta_2$ -агонистическую активность. Бронхорасширяющий эффект развивается уже через 4–5 мин и постепенно возрастает до своего максимума к 40–60 мин. Период полувыведения составляет 3–4 ч, хотя продолжительность действия препарата превышает время его циркуляции в крови и составляет 4–5 ч. Повышение тонуса блуждающего нерва также приводит к развитию симптомов БА, особенно ночью и в ранние утренние часы. При возбуждении этих рецепторов возникает спазм гладких мышц бронхов и повышается секреция мокроты [1]. Ипратропиума бромид обладает более длительным действием, чем симпатомиметики, общая продолжительность его действия составляет ~ 4–8 ч, начало действия наблюдается уже через 5 мин, а его пик наступает через 1,5 ч. Длительный прием ипратропиума обеспечивает стабильный бронхолитический эффект. При этом, в отличие от применения симпатомиметиков, не развивается тахифилаксия или десенситизация рецепторов.

У детей в период обострения, независимо от возраста, предпочтительнее применение небулайзеров, т. к. они не могут совершить адекватный ингаляционный маневр, что затрудняет поступление лекарственных препаратов. В небулайзере препарат распыляется в форме влажного аэрозоля с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором. Преимуществами небулайзерной терапии являются образующиеся частицы 2–5 мкм, возможность доставки более точной эффективной дозы препарата и получение быстрого эффекта, простая техника проведения ингаляций. С помощью небулайзеров распыляются как монопрепараты, так и комбинации лекарственных препаратов [5]. Небулайзеры используются как в стационаре, так и в домашних условиях и особенно эффективны у детей раннего возраста.

При лечении бронхообструктивного синдрома требуется индивидуальный подход к каждому ребенку с назначением адекватной терапии, необходимой для контроля состояния с оценкой динамики симптомов. Целью лечения является облегчение бронхиальной обструкции и гипоксемии настолько быстро, насколько это возможно, а также предотвращение дальнейших рецидивов.

## Литература

1. Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 3-е изд. М.; 2008.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2004.
3. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418–1420.
4. Rodrigo G., Castro-Rodriguez J. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60 (9): 740–746.
5. Jenne H.A. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практик. руководство для врачей. М.; 2008.
6. Stoodley R.G., Aaron S.D., Dales R.E. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 8–18.
7. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD000060.

## Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой детских болезней ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mma.ru  
 Колосова Наталья Георгиевна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-46-77; e-mail: kolosovan@mail.ru

Поступила 06.10.11  
 © Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова, 2011  
 УДК 616.248-053.2-085.032.23