© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248-085.31:546.226.32.14

Х.Биджани[1], А.А.Могадамния[2], Е.Ислами Халили[1]

ВНУТРИВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НЕ ОТВЕЧАЮЩИХ НА ТРАДИЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ

[1] Отделение внутренних болезней, госпиталь Шахид Бехешти, Медицинский университет;
[2] Отделение фармакологии, Медицинский университет, Баболь, Иран

INTRAVENOUS MAGNESIUM SULFATE AS AN ADJUNCT TO THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMATIC PATIENTS NOT RESPONDING TO THE CONVENTIONAL THERAPY

Kh.Bijani, A.A.Moghadamnia, E.Islami Khalili

Summary

Treatment of acute asthma is based on rapid reversal of bronchoconstriction and arresting airway inflammation. This study was done to determine effects of intravenous magnesium sulfate for improvement of pulmonary function in patients with acute asthma not responding to routine therapy presenting in a pulmonary department.

This randomized double-blind controlled study was conducted on patients who did not respond to the routine therapy (the magnesium sulphate group, n=48, age 12 to 85 yrs, 26 men, 22 women; and the control (saline) group, n=33, age 15 to 80 yrs, 17 men, 16 women). Peak expiratory flow rate (PEF) was measured before infusion of magnesium sulfate (25 mg/kg) or normal saline solution (100 ml) as a baseline criterion and 30 min and 3 hr after. All the patients were also given bronchodilators. The main outcome parameter was PEF. Findings were analyzed by χ^2 and t-test. Differences between the groups were considered significant at $p<0.05$. The PEF increased in the magnesium sulphate group in comparison with the saline solution group (82.60±5.8 versus 47.8±8.7; p=0.002) 3 hrs after the infusion.

The respiratory rate in the magnesium sulfate group was also increased at 30 min and 3 hr after the infusion. Cyanosis, diaphoresis and respiratory accessory muscles use by patients were decreased in the magnesium sulfate group in comparison with the saline solution group. According to the results, magnesium sulfate was suggested to be an adjunct agent for the treatment of patients with acute non-responding asthma.

Резюме

Купирование обострения бронхиальной астмы основано на быстром снятии бронхоспазма и подавлении воспаления в дыхательных путях. В данной работе изучалось воздействие сульфата магния на легочную функцию у пациентов с обострением бронхиальной астмы, не отвечающих на традиционную терапию, обычно проводимую в отделении пульмонологии.

Настоящее рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование было выполнено на пациентах, не отвечающих на стандартное лечение: группа, получавшая сульфат магния, 48 больных (26 мужчин и 22 женщины) в возрасте 12–85 лет и контрольная группа, получавшая физиологический раствор, 33 человека (17 мужчин и 16 женщин) в возрасте 15–80 лет. Кроме этого, все пациенты получали бронходилататоры. До введения сульфата магния (25 мг/кг) и физиологического раствора (100 мл) и через 30 мин и 3 ч после введения определялась пиковая скорость выдоха (ПСВ). ПСВ была главным критерием оценки результатов лечения. Полученные данные анализировались с использованием критерия χ^2, t-критерия; разница между измерениями считалась достоверной при $p<0{,}05$. В группе больных, получавших сульфат магния, ПСВ возрастала через 3 ч после введения препарата по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, соответственно 82,6±5,8 и 47,8±8,7; p=0,002. Частота дыхания в группе, получавшей сульфат магния, снижалась через 30 мин и 3 ч после введения. Также у пациентов, получавших сульфат магния, уменьшались цианоз, потоотделение и участие в дыхании вспомогательных мышц в отличие от получавших физиологический раствор.

На основании полученных результатов сделано предположение, что сульфат магния может использоваться в качестве дополнительного средства при лечении больных с обострением бронхиальной астмы, у которых неэффективна обычная терапия.

Несмотря на большой прогресс в изучении патофизиологии астмы и в ее лечении, заболеваемость и смертность от этого заболевания остаются высокими [3,8]. Для борьбы с этой тенденцией врачи и пациенты должны сконцентрировать свое внимание на раннем выявлении и лечении обострений астмы. Ведение больных с тяжелым обострением часто представляет трудности для врача [4]. Цель ведения больных с дыхательной недостаточностью состоит в восстановлении спокойного дыхания и предотвращении осложнений. Эта цель часто достигается только фармакологически [7]. В последние годы значительно расширяется применение бронходилататоров при обострениях астмы. β_2-агонисты сегодня являются самым мощным классом бронходилататоров и доказано, что ингаляционный способ их доставки наиболее эффективен и наименее токсичен, за исключением больных с апноэ либо крайне некооперативных больных [11]. Некоторые современные лечебные стратегии рекомендуют при ряде заболеваний внутривенное назначение сульфата магния ($MgSO_4$) [4]. Сульфат магния для внутривенного введения на протяжении более чем 60 лет используется в терапии некоторых экстренных состояний, и сегодня предполагается его эффективность в лечении астмы, преэклампсии, эклампсии, инфаркта миокарда и нарушений сердечного ритма [6]. Внутривенное введение сульфата магния успешно используется в лечении обострений бронхиальной астмы. Существуют доказательства того, что внутривенное назначение сульфата магния в комплексе со стандартными бронходилатирующими препаратами и кортикостероидами усиливает бронходилатирующий эффект [9]. Одна из актуальных проблем для клиницистов состоит в лечении пациентов, резистентных к традиционной терапии. Настоящее исследование было призвано установить, действительно ли внутривенная форма сульфата магния, применяемая как часть стандартного протокола лечения, может улучшить легочную функцию у больных, не отвечающих на терапию β_2-агонистами и кортикостероидами, которые обычно назначаются в нашем пульмонологическом отделении по поводу обострений бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Данное исследование было рандомизированным двойным слепым контролируемым. Среди больных с обострением бронхиальной астмы в возрасте 12–85 лет с пиковой скоростью выдоха (ПСВ) менее 200 л/мин, принимавших бронходилататоры, кортикостероиды и нуждавшихся во вспомогательной вентиляции легких, были отобраны пациенты, не ответившие на лечение в течение 6 ч. Они были разбиты на две группы: основная группа, кому был назначен сульфат магния (25 мг/кг), и группа плацебо, получавшие физиологический раствор (100 мл). Оба препарата вводились внутривенно в течение 30–45 мин. У всех пациентов до начала лечения определяли ПСВ, газовый состав артериальной крови, основные показатели клинического состояния, выраженность цианоза и потоотделения, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании. Все перечисленные параметры непрерывно мониторировались в течение 6 ч от начала исследования. Раствор сульфата магния и физиологический раствор были закодированы и помещены в одинаковые контейнеры. Расшифровка кодов проводилась по окончании исследования. Кроме того, все больные получали кислород, небулизированный сальбутамол, аминофиллин внутривенно и кортикостероиды. ПСВ была главным критерием оценки результатов лечения. В основную группу вошло 48 больных в возрасте 12–85 лет (26 мужчин, 22 женщины), в контрольную — 33 больных в возрасте 15–80 лет (17 мужчин, 16 женщин). Полученные результаты анализировались с использованием критерия χ^2 и t, различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Среди больных основной группы получено более раннее и значительное улучшение ПСВ по сравнению с группой плацебо через 30 мин и 3 ч после завершения внутривенного введения препаратов ($p=0,000$; 95% ДИ=11,85, 27,77). Балльная оценка клинического состояния больных с астмой также показала значительное улучшение в основной группе через 30 мин и 3 ч после внутривенного вливания ($p<0,0005$). Исходные значения ПСВ были близкими в обеих группах. Через 30 мин после введения препаратов среднее значение ПСВ ($\pm SE$) выросло в большей степени в основной группе (62,81±6,7), чем в группе плацебо (46,52±8,3). Через 3 ч ПСВ в основной группе составил 82,6±5,8 ($p=0,005$; 95% ДИ=−55,8, −13,77). Разница между величинами ПСВ до введения лекарств, спустя 30 мин ($p=0,00$; 95% ДИ=−40,1, −22,55) и 3 ч ($p=0,00$; 95% ДИ=11,85, 27,77) в основной группе была достоверной. Также получено достоверное уменьшение частоты дыхания в основной группе через 30 мин и 3 ч по сравнению с исходными показателями (табл.1). Пациенты основной группы продемонстрировали значительное снижение степени потоотделения, цианоза и работы вспомогательных дыхательных мышц (табл.2).

Обсуждение

На основании полученных результатов высказано предположение, что сульфат магния может улучшить респираторную функцию у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы, не отвечающих на обычную терапию. Препарат может увеличить ПСВ и снизить частоту дыхания. Возрастание ПСВ было статистически достоверным в основной группе по сравнению с группой плацебо. Сульфат магния показал свою безопасность и эффективность у больных с

Таблица 1

Средняя ПСВ и частота дыхания в основной группе и группе плацебо (*M±m*)

Показатель	Исходные данные		Через 30 мин после инфузии		Через 3 ч после инфузии	
	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо
ПСВ	31,46±5,6	30,0±5,9	62,81±6,7	46,52±8,3	82,6±5,8	47,8±8,7
Частота дыхания	34,38	35,1	27,21	33,20	24,42	30,22

тяжелым обострением бронхиальной астмы. Эти данные подтверждаются и другими исследователями [4,7–9,12]. Ингаляционные β_2-агонисты, кислород и системные кортикостероиды остаются препаратами первой линии при ведении таких пациентов; в то же время другие исследователи высказываются в пользу ингаляционных стероидов, ипратропиума бромида, сульфата магния [10,13,15] и теофиллина [7]. Вспомогательная вентиляция легких через лицевую маску либо интубационную трубку при увеличении времени выдоха и снижении гиперкапнии минимизирует гиперинфляцию легких и, как правило, обеспечивает хороший прогноз.

Больные бронхиальной астмой, не отвечающие на терапию, представляют серьезную клиническую проблему для врачей. Некоторые исследователи считают, что в таких случаях целесообразно назначение системных кортикостероидов и β-адреномиметиков [11,15]. Авторы полагают, что в качестве дополнительного средства в лечении обострений бронхиальной астмы может быть использован сульфат магния [1,15]. Сульфат магния применялся в виде дозированного аэрозоля в сочетании с небулизированными β_2-агонистами при обострении бронхиальной астмы. В обоих случаях показана терапевтическая эффективность этого лекарства [10,13]. Многие сообщения свидетельствуют о том, что сульфат магния играет определенную роль в качестве дополнения к традиционной терапии бронхиальной астмы и ее обострений, а также астмоподобных состояний [15]. Внутривенное введение сульфата магния может оказаться полезным в случаях, когда стандартное лечение не дает эффекта [1,16]. Очевидно, что внутривенная форма сульфата магния устраняет спазм гладких мышц бронхов. У детей, которым проводилось лечение сульфатом магния внутривенно по поводу среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, быстро наступало значительное улучшение легочной функции без каких-либо изменений артериального давления [2], что подтверждает роль этого препарата в лечении таких больных. Ионы Mg^{2+} являются антагонистами кальция. Внутриклеточный Mg^{2+} модулирует сократительную способность гладких мышц и, как известно, оказывает прямое воздействие на поступление в клетку ионов кальция, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [15].

Таким образом, наши результаты подтверждают данные предыдущих исследований [5,14] о том, что сульфат магния снижает частоту осложнений бронхиальной астмы, улучшает легочную функцию у больных, не отвечающих на традиционную терапию, а также может уменьшать число госпитализаций пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Аторы приносят благодарность медицинскому персоналу отделеня пульмонологии госпиталя Шахид Бехешти Медицинского университета, Баболь.

Таблица 2

Частота (в %) некоторых показателей в основной группе по сравнению с группой плацебо

Показатель	Исходные данные		Через 30 мин после инфузии		Через 3 ч после инфузии		p (χ^2)
	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	основная группа	группа плацебо	
Потоотделение	14 (29,2)	20 (30,3)	4 (8,3)	14 (21,2)	1 (2,1)	8 (12,1)	0,002 (7,43)
Цианоз	17 (35,4)	15 (22,7)	3 (6,3)	13 (19,7)	1 (2,1)	8 (12,1)	0,0003 (15,74)
Участие в дыхании вспомогательных мышц	48 (100)	27 (40,9)	34 (78)	17 (25,8)	11 (22,9)	12 (18,2)	0,06 (5,38)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bloch H., Silverman R., Mancherje N. et al.* Inteavenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. Chest 1995; 107 (6): 1576–1581.
2. *Clarallo L., Saner A.H., Shannon M.W.* Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma; results of a randomized placebo-controlled trial. J. Pediatr. 1996; 129 (6): 809–814.
3. *Corbridge T.C., Hall J.B.* The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151 (5): 1296–1316.
4. *Curkan F., Haspolat E., Bosnak M. et al.* Intravenous magnesium sulfate in the management if moderate to severe acute asthmatic children non-respoding to conventional therapy. Eur. J. Emerg. Med. 1999; 6 (3): 201–205.
5. *Emelianova A.V., Goncharova V.A., Sinitisinga T.M.* Magnesium sulfate in management of bronchial asthma. Klin. Med. (Mosk.) 1996; 74 (8): 55–58.
6. *Frakes M.A., Richardson L.E.* Magnesium sulfate therapy in certain emergency conditions. Am. J. Emerg. Med. 1997; 15 (2): 182–187.
7. *Gluckman T.J., Corbridge T.* Management of respiratory failure in patients with asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 79–85.
8. *Levy B.D., Kitch B., Fanta C.H.* Medical and ventilatory management of status asthmaticus. Intensive Care Med. 1998; 24 (2): 341–344.
9. *Mangat H.S., D'Souza G.A., Jacob M.S.* Nebulized magnesium sulfate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. Eur. Respir. J. 1998; 12 (2): 341–346.
10. *Meral A., Coker M., Tanac R.* Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol sulfate in bronchial asthma. Turk. J. Pediatr. 1996; 38 (2): 169–175.
11. *Moan M.J., Fanta C.H.* Bronchodilator therapy in the management of acute asthma. Compr. Ther. 1995; 21 (8): 421–427.
12. *Nannini L.J., Pendino J.C., Coma R.A. et al.* Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. Am. J. Med. 2000; 108 (3): 193–197.
13. *Rodrigo C., Rodrigo C., Burschtin O.* Efficacy of magnesium sulfate in acute asthma; a meta-analysis of randomized trails. Am. J. Emerg. Med. 2000; 18 (2): 216–221.
14. *Skorodin M.S., Tenholder M.F., Yetter B. et al.* Magnesium sulfate in exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 1995; 155 (5): 496–500.
15. *Skotniki A.B., Jablonski M.J., Musial J.S.* The role of magnesium in the pathogenesis and therapy of bronchial asthma. Przegl. Lek. 1997; 54 (9): 630–633.
16. *Swain R., Kaplan-Machlis B.* Magnesium for the next millennium. South. Med. J. 1999; 92 (11): 1040–1047.

Поступила 01.07.02

Комментарии к статье К.Биджани и др.

"Внутривенное применение сульфата магния в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой, не отвечающих на традиционную терапию"

Статья посвящена актуальной проблеме пульмонологии — поиску и оценке эффективности новых алгоритмов лекарственной терапии для купирования тяжелого обострения бронхиальной астмы (БА). Актуальность выбранной темы несомненна, так как, несмотря на достижения медикаментозной терапии БА, существует проблема резистентности тяжелой формы заболевания к лечению, проводимому по общепринятым стандартам. Авторы изучали эффективность применения сульфата магния, вводимого парентерально, у больных с тяжелым обострением БА, не отвечающих на комплексную терапию бронходилататорами, кортикостероидами и нуждающихся во вспомогательной вентиляции легких.

Результаты, полученные авторами в ходе исследования, указывают на значение баланса электролитов в организме человека. Данные, представленные в статье, подтверждают уже хорошо известные по литературным источникам сведения об эффективности использования сульфата магния в комбинированной терапии обострения БА.

Канд. мед. наук А.С.Соколов