

С.И.Овчаренко, О.А.Передельская, Н.В.Морозова, В.И.Маколкин

НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХОЛИТИКАМИ И СУСПЕНЗИЕЙ ПУЛЬМИКОРТА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

NEBULIZED BRONCHODILATORS AND PULMICORT IN THERAPY OF SEVERE EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA

S.I.Ovcharenko, O.A.Peredelskaya, N.V.Morozova, V.I.Makolkin

Summary

The goals of the study were to investigate efficacy and safety of nebulized bronchodilators and suspension of Pulmicort (SP) in therapy of severe exacerbation of bronchial asthma (BA). The study involved 75 patients divided into 2 groups: the 1st group with severe BA exacerbation (45 patients, 15 males, the mean age 56±12 yrs) and the 2nd group with moderate BA exacerbation (30 patients, 12 males, the mean age 50±14 yrs). The patients received nebulized bronchodilators and SP 2 to 8 mg daily during 8 to 14 days.

The nebulized therapy with SP resulted in improvement of clinical signs to the 5th-7th day ($p=0.04$), reduction in the need of short-acting β_2 -agonists 4-5 times ($p<0.05$), significant improvement of lung functional parameters (FEV₁ increased from 35.6±5.1 to 62.3±2.6% in the 1st group and from 34.5±2.3 to 75.4±2.4% in the 2nd group, $p<0.05$). SaO₂ grew by 4.66%, $p=0.04$. The steroid-dependent BA patients decreased doses of corticosteroids from 15.4 to 6.2 mg daily. The nebulized therapy did not cause considerable adverse events, calcium metabolism was not disturbed. Thus, the nebulized therapy with bronchodilators and SP in severe exacerbation of BA is highly effective and safe and can be considered as an alternative for systemic corticosteroids.

Резюме

Проводилось изучение эффективности и безопасности применения небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта (СП) у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА). Было обследовано 75 больных, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа — обострение на фоне стабильно тяжелой БА (45 больных, 15 мужчин, средний возраст 56±12 лет); 2-я группа — обострение на фоне среднетяжелой БА (30 больных, 12 мужчин, средний возраст 50±14 лет). Больные получали небулайзерную терапию бронхолитиками и СП в дозе 2-8 мг/с в течение 8-14 дней.

Небулайзерная терапия СП приводила к улучшению клинических симптомов (на 5-7-й день, $p=0,04$), снижению приема β_2 -агонистов короткого действия в 4-5 раз ($p<0,05$), значительному улучшению параметров ФВД (прирост ОФВ₁ в 1-й группе от 35,6±5,1 до 62,3±2,6%, во 2-й от 34,5±2,3 до 75,4±2,4%, $p<0,05$), приросту SaO₂ (на 4,66%, $p=0,04$). У больных со стероидозависимой БА достигнуто снижение доз глюкокортикостероидов с 15,4 до 6,2 мг/с. Небулайзерная терапия СП не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не было отмечено нарушения кальциевого обмена. Таким образом, небулайзерная терапия бронхолитиками и СП высокоэффективна и безопасна при тяжелом обострении БА и может рассматриваться как альтернатива назначению системных глюкокортикостероидов.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека (5-8% в общей популяции). Во многих странах мира, включая Россию, статистика свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости, инвалидности и смертности, обусловленных БА [5]. Так, в Великобритании смертность за последние 20 лет увеличилась в 7 раз, в Европе, Северной Америке — в 2-3 раза, в России (Санкт-Петербург) в 80-90-е годы XX века — в 2 раза [1]. Группу риска по небла-

гоприятному исходу БА составляют больные с тяжелой БА. Понятие "тяжелая астма" включает как стабильно тяжелую БА, так и тяжелое обострение. Тяжелая астма подразумевает устойчивость к обычной терапии высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) как в период стабильного течения, так и в период тяжелого обострения обычно нетяжело протекающего заболевания. Тяжелой астме снижение эффективности бронхорасширяющих препаратов вплоть до развития парадоксального действия и



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 двухкратное применение в сутки
- Повышение качества жизни

Надежный эффект
в течение
12 часов



СЕРЕВЕНТ™ (сальметерола ксинафоат)

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

Гармония в единстве



- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микрограмм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/ингаляция (доставленная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приёмом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приёма препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приёма один раз в день.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:

АстраЗенека

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

угрожающего жизни обострения. Тяжесть обострения БА может варьировать от легкой до жизнеугрожающей. Быстро развивающееся обострение обычно является следствием провоцирующего фактора, а обострение с постепенным ухудшением состояния может быть результатом длительно проводящегося неэффективного лечения. Многочисленные исследования, посвященные анализу летальных исходов при БА, свидетельствуют, что около 80% всех смертей при БА связаны с факторами, которые можно было предотвратить [6]. Это в первую очередь неправильная оценка врачом состояния пациента и тяжести развившегося обострения БА; неправильная оценка пациентом своего состояния и невыполнение лечебных рекомендаций; неадекватное обучение пациента, недостаточное использование при лечении БА базисных ИГКС. Эпидемиологические исследования позволили установить, что в России на долю тяжелой БА приходится более 20%, в то время как в США — менее 5–8% [4].

Традиционно при лечении обострения БА применяются многократные ингаляции быстродействующего β_2 -агониста, раннее назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и ингаляции кислорода [5,8]. Большим достижением явились разработка новых типов небулайзеров и появление специальных растворов бронхолитиков и ИГКС для ингаляции через небулайзер, что открывает новые возможности в лечении тяжелого обострения БА [2,3,5,7].

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении БА, не решены многие вопросы терапии обострения заболевания, постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств и совершенствуется способ доставки лекарственных препаратов. Вместе с тем остается актуальной разработка эффективного режима и тактики назначения препаратов для купирования обострения БА с оценкой их эффективности и безопасности. Не решен вопрос применения короткого курса суспензии пульмикорта (СП) через небулайзер для снижения дозы СГКС пациентам со стероидозависимой БА и в качестве альтернативы назначению СГКС при тяжелом обострении БА.

Целью работы были изучение эффективности и безопасности комбинированной бронхолитической терапии и СП при назначении через небулайзер для лечения тяжелого обострения БА и разработка рекомендации по их оптимальному применению.

В работу включено 75 пациентов с тяжелым обострением БА: 27 мужчин (36%) и 48 женщин (64%). Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-ю группу составили 45 пациентов с тяжелым обострением, развившимся на фоне стабильно тяжелого течения БА: 30 женщин и 15 мужчин. Средний возраст больных составил $55,6 \pm 12,3$ года, длительность заболевания — $15,1 \pm 11,1$ года. В группу входили и 20 пациентов со стероидозависимой БА, которые в среднем 3,5 года получали СГКС. У 7 из них наблюдалось развитие системных побочных эффек-

тов в виде артериальной гипертензии, стероидных язв желудка и синдрома Иценко–Кушинга. 2-ю группу составили 30 пациентов, у которых тяжелое обострение развилось на фоне среднетяжелого течения БА: 18 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил $49,9 \pm 13,6$ года, длительность заболевания — $9,3 \pm 6,9$ года.

Комбинированная небулайзерная терапия (НТ) бронхолитиками и СП назначалась пациентам с тяжелым обострением БА, имеющим высокую потребность в ингаляционных бронхолитиках короткого действия через дозированный ингалятор (ДИ) с резистентностью к проводимой бронходилатирующей терапии, а также пациентам с устойчивостью к обычной терапии высокими дозами ИГКС через ДИ и при снижении дозы СГКС при стероидозависимой БА.

Тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, нестабильное течение ИБС, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, гипертонический криз) являлась противопоказанием к назначению НТ.

Большинство пациентов (85,3%) с тяжелым обострением БА имели сопутствующую патологию. Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС (27,9%), артериальная гипертензия (53,3%). Среди заболеваний дыхательной системы чаще встречались простой необструктивный бронхит (32%), хронический обструктивный бронхит (ХОБ, 26,7%) и аллергическая риносинусопатия (50,6%). При этом 35,6% пациентов из 1-й группы и 13,3% из 2-й группы имели как минимум 3 заболевания. Среди пациентов со стероидозависимой БА у 4 больных была язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, у 3 — сахарный диабет, у 7 — синдром Иценко–Кушинга.

Выявляя причины тяжелого обострения БА у изученного контингента больных, мы отметили, что до госпитализации из 75 пациентов только 14 (18,7%) человек получали адекватную терапию, 61 (81,3%) пациент не получал адекватной терапии, что привело к тяжелому обострению БА (табл.1).

Особо следует подчеркнуть, что среди 75 пациентов 8 больных принимали теофедрин, что сопровождалось появлением эфедриновой зависимости. Одному пациенту периодически назначались инъекции дипроспана, приведшего к угнетению функции коры надпочечников. В 84% случаев пациенты демонстрировали неправильную технику ингаляции препаратов, что наряду с неадекватной терапией было причиной развития тяжелого обострения БА.

Эффективность комбинированной НТ наряду с динамикой клинических симптомов заболевания (удушье, хрипы в легких, затрудненное дыхание, кашель, количество и качество мокроты по шкале от 0 до 3 баллов) и потребности в дополнительных ингаляциях β_2 -агонистов, оценивалась по динамическому мониторингу *PEF* (пикфлоуметр *Mini-Wright*®, "*Clement Clarke*") и исследованию показателей спирометрии (спирограф "*Vitalograf 2120*").

Характеристика базисной терапии, получаемой больными на догоспитальном этапе

Пациенты	Адекватная терапия	Неадекватная терапия		
		нерегулярная терапия	отсутствие базисной терапии ИГКС	недостаточная доза ИГКС
1-я группа	9 (20%)	8 (17,8%)	12 (26,7%)	16 (35,5%)
2-я группа	5 (16,7%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)

Для оценки степени системного действия и нежелательных эффектов ингаляционных β_2 -агонистов всем больным проводилась ЭКГ в 12 отведениях с автоматическим вычислением ЧСС и продолжительности интервала $Q-Tc$ при помощи встроенного в электрокардиограф микропроцессора (MAG6, фирмы "Marquett", США). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру осуществлялось с помощью системы, состоящей из регистратора MT200 и рабочей станции фирмы "Shiller" (Швейцария). Кроме того, проводилась регистрация нежелательных явлений с оценкой субъективных проявлений (тремор, ощущение сердцебиения) и объективных данных (ЧСС, уровень АД). В связи с тем что гипоксия в значительной степени увеличивает риск развития ишемии миокарда и аритмий, связанных с использованием высоких доз β_2 -агонистов, проводился контроль величины SpO_2 (пульсоксиметр "Оксипульс-01", Россия). В связи с тем что аритмогенное действие бронхолитиков может быть связано с гипокалиемией, проводилось динамическое наблюдение за уровнем калия крови.

Современные ИГКС имеют высокий индекс безопасности, если они используются в средних терапевтических дозах. Однако доза СП через небулайзер на порядок выше, чем при использовании ДИ. Отсюда вытекает необходимость в контроле возможного развития угнетения функции коры надпочечников, остеопороза и задержки роста детей (системные нежелательные явления), кандидоза полости рта, дисфункции и охриплости голоса, раздражения слизистой и связанного с ним кашля (местные нежелательные явления). Параметры функции коры надпочечников являются чувствительными маркерами при оценке системных эффектов ИГКС [10]. В связи с этим для оценки безопасности применения СП через небулайзер всем пациентам, не получавшим преднизолон внутрь, проводилось динамическое определение базального уровня кортизола в плазме крови радиоиммунным методом, а также изучалась и экскреция его с мочой. При приеме СГКС исследовался уровень 17-кетостероидов мочи до и по окончании НТ, а также осуществлялся динамический контроль при снижении дозы СГКС. Влияние СП на кальциевый обмен оценивали по динамике содержания кальция и его ионизированной фракции (iCa^{2+}) в сыворотке крови и суточной экскреции кальция с мочой.

Также проводилось обследование ЛОР-органов и исследование микрофлоры полости рта на грибы рода Кандида.

Для лечения тяжелого обострения БА нами была применена НТ бронхолитиками и СП, которая осуществлялась через струйный, активированный вдохом, небулайзер *Pari LC Plus/Pari TurboBOY* (*PARI GmbH, Германия*). Данный тип небулайзера осуществляет эффективную непрерывную ингаляцию за 10–15 мин, сокращает время ингаляции за счет высокой скорости распыления — до 0,44 мл в 1 мин, создает оптимальную дисперсность аэрозоля (средний размер частиц 3,8 мкм, доля частиц до 5 мкм 65%) [9].

Выбор бронхолитика осуществлялся с учетом сопутствующего заболевания и возраста пациента. В молодом и среднем возрасте без сопутствующей патологии применялся 0,1% раствор фенотерола гидробромида (Беротек®, "Boehringer Ingelheim Ltd.") или сальбутамол (Стери-Неб® Саламол®, "Baker Norton Ltd.", Вентолин® Небулы®, "GlaxoWellcome"). Пациентам пожилого возраста при сочетании БА с ХОБ препаратом выбора был комбинированный препарат Беродуал® ("Boehringer Ingelheim Ltd."), а при сочетании с ИБС и артериальной гипертензией назначался Беродуал® либо ипратропиум бромид (Атровент®, "Boehringer Ingelheim Ltd.").

После первой ингаляции бронхолитика прирост ПСВ более 50% был отмечен лишь у 15 пациентов. Повторные ингаляции в течение 1-го часа потребовались 58 пациентам с приростом ПСВ менее 50% от исходных величин. При отсутствии эффекта и выраженной тяжести состояния в 1-й час бронхолитики через небулайзер применялись повторно через 20–30 мин. В случае неэффективности монотерапии β_2 -агонистами к ним добавляли атровент в дозе 2 мл или заменяли на беродуал (1–2 мл), что позволяло получать быстрый и пролонгированный эффект. Первые 6–12 ч бронхолитическая терапия проводилась "по требованию", после улучшения состояния — каждые 4–6 ч. Стартовые дозы бронхолитиков в 1-й и 2-й группах не различались. Начальная доза беротека была 500 мкг (0,5 мл). При недостаточном бронхорасширяющем эффекте начальные дозы увеличивали до 1000 мкг (1 мл), изредка до 2000 мкг (2 мл). В случае неэффективности монотерапии β_2 -аго-

нистами к ним добавляли атровент в дозе 2 мл (1 мл раствора содержит 0,25 мг ипратропиума бромид) или заменяли на беродуал 1–2 мл (1 мл раствора содержит 0,25 мг ипратропиума бромид и 0,5 мг фенотерола гидробромид). Суточная доза беротека, беродуала была несколько выше в 1-й группе, однако статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). С улучшением состояния пациента уменьшалась потребность в бронхолитической терапии, что давало возможность снижать разовую и соответственно суточную дозы бронхолитика. В среднем снижение дозы бронхолитика происходило на 5–6-й день вне зависимости от препарата. Продолжительность бронхолитической НТ в 1-й группе составила $12,8 \pm 0,7$ дня (7–23 дня). Во 2-й группе продолжительность бронхолитической НТ составила $9 \pm 0,47$ дня (5–16 дней). Отмечена статистически достоверно большая продолжительность бронхолитической НТ в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). Эта тенденция прослеживается и в отношении общей (кумулятивной) дозы бронхолитика через небулайзер в этой группе, что связано с тяжелыми больными, требующими более длительного проведения бронхолитической НТ.

В обеих группах в качестве противовоспалительной терапии назначали единственный, зарегистрированный в России ИГКС для ингаляции через небулайзер препарат — суспензию пульмикорта (будесонид, фирма "AstraZeneca", Швеция) дважды в сутки после ингаляции раствора бронхолитика. СГКС не назначали, за исключением 20 больных со стероидозависимой БА. В 1-й группе начальная разовая доза СП колебалась от 1 до 4 мг (2–8 мг/сут), во 2-й группе — от 1 до 2 мг (2–4 мг/сут). Не наблюдалось достоверных различий по начальной стартовой и суточной дозам СП. Тем не менее отмечена достоверно большая кумулятивная доза СП, полученная пациентами 1-й группы ($37,4 \pm 1,9$ мг), в сравнении с пациентами 2-й группы ($26 \pm 3,05$ мг), что объясняется тем, что в 1-й группе были пациенты, которым снижали принимаемые внутрь СГКС.

При отработке доз мы начинали с рекомендуемой дозы 2 мг/сут, но большинству пациентов на 2-й день приходилось увеличивать дозу СП до 3–4 мг/сут. Средняя продолжительность НТ СП у этих пациентов составила 13 дней. При назначении СП в дозе 3 и 4 мг только 5 пациентам из 49 потребовалось увеличить дозу до 4–5 мг/сут, остальным пациентам не потребовалось увеличения дозы пульмикорта, снижение дозы наступало на 6-й день НТ. Средняя продолжительность НТ СП составляла 10–11 дней. 3 пациентам из 1-й группы со стероидозависимой БА назначали суспензию пульмикорта в дозе 6–8 мг/сут. Длительность терапии у таких пациентов колебалась от 8 до 14 дней.

Таким образом, при анализе режима назначения ингаляций СП через небулайзер доказано, что оптимальной начальной дозой как в 1-й группе, так и во 2-й является 2 мг, суточной — 3–4 мг. Небольшое

число наблюдений пациентов, получавших пульмикорт через небулайзер в дозе 6–8 мг, не позволяет достоверно оценить ее эффективность.

Больные получали дозу СП не фиксированную, а изменяющуюся в зависимости от состояния пациента и динамики показателей ФВД. Снижение дозы происходило в среднем на 5–6-й день НТ. Дозы СП снижались плавно до полной отмены с переводом на ИГКС через дозированный ингалятор. Продолжительность НТ СП в 1-й группе колебалась от 7 до 20 дней ($11,53 \pm 0,42$ дня), во 2-й группе — от 5 до 12 дней ($8,57 \pm 0,63$ дня).

Большая продолжительность НТ в 1-й группе и более высокая кумулятивная доза объясняется не только тяжестью течения БА, но и наличием пациентов со стероидозависимой БА. У этих больных длительность лечения составляла от 9 до 20 дней ($13 \pm 0,72$ дня). У остальных пациентов 1-й группы продолжительность НТ СП колебалась от 7 до 14 дней ($10,5 \pm 0,34$ дня).

После окончания НТ СП все пациенты переводились на терапию ингаляционными ГКС в дозе 800–1200 мкг. В основном применялись следующие ИГКС: будесонид — Пульмикорт® турбухалер® ("AstraZeneca", Швеция) по 400–600 мкг дважды в сутки — в 77,3% случаев, флютиказона пропионат — Фликсотид® ("GlaxoSmithKline", Великобритания) по 500 мкг дважды в день — в 16% случаев, беклометазона дипропионат — Беклазон ("Norton Healthcare Ltd.", Великобритания) по 250 мкг 4 раза в сутки — в 6,7% случаев.

Изучалась возможность снижения дозы принимаемых внутрь СГКС на фоне ингаляции СП через небулайзер 20 больным, длительно получавшим СГКС, у которых ранее неоднократная попытка уменьшить поддерживающую дозу гормонов приводила к обострению заболевания. Для 7 из них это было необходимо в связи с развитием системных побочных эффектов (артериальная гипертония, сахарный диабет, стероидные язвы желудка и синдром Иценко–Кушинга).

Степень снижения суточной дозы СГКС при лечении СП через небулайзер зависела от исходной поддерживающей дозы и длительности предшествующей глюкокортикостероидной терапии. При сочетанном применении СГКС внутрь и СП через небулайзер первым происходило снижение дозы СГКС. Оптимальным является назначение фиксированной (4 мг/сут) дозы СП первые 7–9 дней до достижения стабильного улучшения состояния пациента и улучшения показателей ФВД (фиксированная доза СП в ряде случаев может быть увеличена до 8 мг/сут) (см. рисунок).

Суточная доза СГКС уменьшалась медленно под контролем данных клинического, лабораторного и инструментального обследования больных. Снижение дозы СГКС не вело к уменьшению содержания 17-КС в суточной моче, а наоборот, сопровождалось их возрастанием с $32,02 \pm 7,7$ до $48,6 \pm 6,7$ мкмоль/с



Рис. Снижение дозы СГКС на фоне НТ СП.

($p > 0,05$) (норма у мужчин — 27,7–79,7 мкмоль/с, у женщин — 17,4–55,4 мкмоль/с). Снижение дозы СГКС проходило без ухудшения ФВД и состояния больных. Достоверно повысились показатели ФВД: значения PEF возросли на 41,5%, изменения значения FEV₁ составили 28,6% от исходных значений ($p < 0,05$). В дальнейшем плавное снижение дозы преднизолона чередовалось со снижением дозы СП через небулайзер. Длительность НТ СП в среднем составила 13 дней (9–20 дней).

На фоне НТ 19 пациентам из 20 стероидозависимой БА удалось снизить дозу принимаемых внутрь ГКС с 15,4 до 6,2 мг/сут: на 100% удалось снизить дозу 2 пациентам, более 50% от начальной дозы — 11 пациентам, менее 50% от начальной дозы — 6 пациентам. Таким образом, 13 (65%) больным удалось снизить дозу преднизолона более чем на 50% от начальной дозы.

По окончании НТ СП все пациенты переводились на ИГКС через ДИ в дозе 800–1200 мкг/сут и на этом фоне им продолжалось плавное снижение дозы преднизолона.

У всех 75 пациентов, получавших НТ, отмечена положительная динамика симптомов ($p = 0,04$). При оценке динамики клинических симптомов отмечено улучшение клинического состояния больных к 5–7-му дню лечения. На фоне НТ отмечалось сокращение количества дополнительных ингаляций короткодействующих β₂-агонистов в среднем в 4–5 раз: в 1-й группе

с $7,8 \pm 0,84$ до $1,4 \pm 0,3$ ингаляции, во 2-й группе с $8,2 \pm 0,66$ до $1,2 \pm 0,01$ ингаляции ($p < 0,05$).

Наблюдалась положительная динамика показателей ФВД, свидетельствующая об улучшении бронхиальной проходимости и вентиляционной способности легких. В целом по окончании НТ отмечен достоверный прирост значений PEF и FEV₁ в обеих группах ($p < 0,05$) (табл.2).

В связи с тем что большие дозы бронхолитиков могут оказывать нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему, первым оценочным тестом явилось определение ЧСС. После первой ингаляции бронхолитика, за исключением атровента, наблюдалось учащение сердцебиения. В дальнейшем отмечалось стойкое снижение ЧСС. Нежелательные явления в виде сердцебиения и тремора после первой ингаляции бронхолитика наблюдалось у 15 пациентов из 45 в 1-й группе и у 13 пациентов из 30 во 2-й. Сердцебиение чаще возникало при ингаляции раствора беротека, тремор — при ингаляции беротека и беродуала. Наблюдаемые явления были кратковременными и не требовали отмены препарата. При появлении тремора и сердцебиения у большинства пациентов ограничились лишь снижением дозы того же самого бронхолитика. После коррекции дозы бронхолитика нежелательные явления не возобновлялись. 5 пациентам заменили бронхолитик: 3 пациентам — на беродуал, 2 пациентам — на салбутамол.

Наряду с изучением ЧСС очень важным критерием является оценка уровня артериального давления (АД). Не отмечено повышения уровня АД на фоне применения различных доз бронхолитиков. Адекватно подобранная бронхолитическая НТ не вызывает повышения как систолического АД, так и диастолического АД даже у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

Уже в течение первых суток на фоне бронхолитической терапии отмечалось возрастание SaO₂ на 3,4% ($p > 0,05$). По окончании курса НТ отмечен статистически достоверный ($p = 0,04$) прирост SaO₂ на 4,66% по сравнению с исходной величиной. Нор-

Таблица 2

Динамика основных показателей ФВД (в %) на фоне НТ

Показатель ФВД	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	исходно		после лечения	
PEF	29,4±4,2	28,6±2,8	70,6±2,2*	82,4±3,2*
FVC	68,4±4,9	73±5,7	82,3±3,9	101,7±3,4
FEV ₁ /FVC	70,6±3,4	80,6±6,2	74±4,7	87,4±5,8
FEV ₁	35,6±5,1	34,5±2,3	62,3±2,6*	75,4±2,4*

* $p < 0,05$ достоверность различий в сравнении с исходными значениями.

мальным показателем SaO_2 считалась величина 96–98%.

В ходе анализа ЭКГ, до применения бронхолитической НТ, у 93,3% пациентов из 1-й группы и у 90% пациентов 2-й фиксировали разнообразные нарушения ритма: синусовая тахикардия, суправентрикулярная (СЭ) и желудочковая (ЖЭ) экстрасистолия.

После окончания курса НТ отмечено снижение количества СЭ как в 1-й группе (с 73,3 до 35,6%), так и во 2-й (с 80 до 40%). Сократилось количество и ЖЭ в обеих группах (с 44,5 до 20% в 1-й группе и с 53,3 до 23,3% во 2-й). Таким образом, по данным ЭКГ по Холтеру не выявлено убедительной связи между применением бронхолитика через небулайзер и зарегистрированными нарушениями ритма. Вместе с тем адекватный выбор бронхолитика и подбор дозы привели к уменьшению числа как СЭ, так и ЖЭ. При анализе частоты депрессии сегмента *ST* у больных БА в сочетании с ИБС обращает на себя внимание, что ишемия миокарда в виде горизонтальной депрессии сегмента *ST* более 1 мм наблюдалась лишь в 2 случаях. Мы отнесли их за счет применения β_2 -агонистов и в качестве бронхолитической терапии назначили холинолитик — ипратропиум бромид.

Учитывая, что при использовании β_2 -агонистов возможно удлинение интервала *Q-T*, осуществлялся контроль за его изменением. У пациентов 1-й группы было отмечено изменение его значений с $431 \pm 9,3$ до $435,5 \pm 13,1$ мс, однако разница оказалась недостоверной ($p=0,3$), во 2-й группе отмечено его достоверное укорочение с $427,2 \pm 11,5$ до $410,8 \pm 3,7$ мс ($p < 0,05$).

Наблюдение в динамике за уровнем калия крови не выявило статистически значимых различий в его концентрации по сравнению с исходными значениями: в 1-й группе с $4,45 \pm 0,05$ до $5,1 \pm 0,2$ ммоль/л и во 2-й с $4,78 \pm 0,3$ до $4,63 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Анализируя влияние курсовой дозы СП на функцию коры надпочечников, мы не отметили статистически значимой динамики концентрации кортизола плазмы крови в обеих группах. Регистрировалось незначительное снижение (на 11,6%) уровня базального кортизола с $427,7 \pm 43,8$ до $378,2 \pm 34,1$ нмоль/л в 1-й группе ($p > 0,05$) и его возрастание (на 15,7%) с $398,2 \pm 39,1$ до $460,8 \pm 22,4$ нмоль/л во 2-й группе ($p=0,08$) (норма 150–720 нмоль/л). Аналогичные изменения наблюдались относительно суточной экскреции кортизола с мочой (в 1-й группе снижение со $139,6 \pm 39,2$ до $116,6 \pm 22,1$ нмоль/с; $p=0,66$) и тенденция к его возрастанию во 2-й группе — с $166,4 \pm 36,6$ до $215,9 \pm 18,4$ нмоль/с ($p=0,07$) (норма 120–400 нмоль/с).

Изучение кальциевого обмена не выявило существенных изменений его концентрации, более низкое содержание в сыворотке крови отмечено у пациентов 1-й группы (табл.3).

В целом ингаляции СП через небулайзер хорошо переносились пациентами. Из 75 больных только у 4 (5,3%) наблюдались нежелательные явления в виде кратковременного раздражения слизистой глотки,

Таблица 3

Влияние ингаляции СП через небулайзер на обмен кальция

Показатель	1-я группа	2-я группа
Ca^{2+} , мг/дл (норма 8,5–10,5 мг/дл):		
до лечения	8,0±0,6	9,4±0,34
после лечения	8,5±0,7	9,8±0,3
<i>p</i>	>0,05	0,08
$i\text{Ca}^{2+}$, ммоль/л (норма 1–1,3 ммоль/л):		
до лечения	0,93±0,4	1,1±0,6
после лечения	1,15±0,1	1,7±0,5
<i>p</i>	0,6	0,3
Суточная экскреция Ca^{2+} , мг/с (100–300 мг/сут):		
до лечения	280,3±12,8	246,2±9,8
после лечения	265,1±11,4	238,2±10,7
<i>p</i>	0,06	>0,05

трахеи и связанный с этим явлением кашель, а у 2 (2,7%) больных — охриплость голоса, что не потребовало отмены препарата. Анализируя случаи выявления орофарингеального кандидоза, не было отмечено влияния короткого курса НТ СП на частоту встречаемости ($r=0,16$).

В заключение надо сказать, что 54 (72%) пациента оценили на отлично эффективность и удобство использования небулайзера, 17 (22,7%) пациентов дали хорошую оценку и всего 4 (5,3%) пациента — удовлетворительную.

Выводы

1. Комбинированная НТ бронхолитиками и СП высокоэффективна в лечении тяжелого обострения как у больных среднетяжелым, так и тяжелым течением БА.
2. Применение СП через небулайзер может быть альтернативой назначению СГКС при лечении тяжелого обострения БА. Суточная и курсовая доза СП зависит от исходной тяжести заболевания, которая определяет и выбор разовой дозы препарата. На фоне короткого курса НТ СП открывается возможность для снижения дозы принимаемых внутрь СГКС при стероидозависимой БА.
3. Показана безопасность курсового применения высоких доз бронхолитиков по отсутствию кардиотоксического действия, в том числе у больных с артериальной гипертензией и ИБС. Введение СП в дозе 2–4 мг/сут не вызывает угнетения функции надпочечников, что характеризует безопасность ее применения. Отмечена хорошая переносимость бронхолитиков и СП через небулайзер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология 1999; 1: 19–26.
2. Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы — Expert panel report—2: Пер. с англ. под ред. проф. А.Н.Цой. М.; 1998.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 11–21.
4. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 5–9.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
6. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. М.: Атмосфера; 2002. 113–129.
7. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52 (suppl.1): 1–21.
8. Holgate S.T., ed. Difficult asthma. London: Dunitz Martin LTD; 1999.
9. Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E. Selecting and using nebuliser equipment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): S92–S101.
10. Pedersen S. Study with nebulised budesonide. In: Budesonide nebulising suspension. Oxford clinical communications. Oxford; 1989. 25–27.

Поступила 20.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07:616.12–008.3–072.7

В.Н.Марченко, В.И.Трофимов, В.А.Александрин, Л.А.Носкин, В.В.Пивоваров

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова, ООО "Интокс"

INFLUENCE OF FUNCTIONAL TESTS ON THE HEART RATE VARIABILITY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

V.N.Marchenko, V.I.Trophimov, V.A.Alexandrin, L.A.Noskin, V.V.Pivovarov

Summary

An analysis of influence of functional tests (6 or 12 breathings per minute) and inhaled fenoterol on the heart rate variability (HRV) was performed in 64 moderate bronchial asthma (BA) patients with subsiding exacerbation and in 42 healthy individuals. We evaluated FEV₁, PEF, FEF₅₀, FEF₇₅ and HRV using the frequency analysis. Enhanced sympathetic (in the 6 breathings per minute test) and parasympathetic influences (in the 12 breathings per minute test) on the chronotropic cardiac function were noted.

The sympathetic influence on the heart rate after the inhalation of fenoterol was shown in the BA patients. Combination of both the tests allowed to reveal latent disturbances of the sympathetic and parasympathetic components of the heart rate regulation in the BA patients (relative sympathetic and parasympathetic insufficiency). A reliable correlation was found between the parameters of the bronchial passability and HRV, which permitted to assume a united neuro-vegetative regulation of the cardiac-and-respiratory system.

Резюме

Проведен анализ влияния функциональных проб 6 и 12 дыханий в минуту, ингаляции фенотерола на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у 64 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения в фазе затихающего обострения и 42 практически здоровых лиц. Оценивали показатели бронхиальной проходимости: ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅ и частотного анализа ВСР. Установлено усиление влияния симпатического отдела (при пробе 6 дыханий в минуту) и парасимпатического отдела (при пробе 12 дыханий в минуту) вегетативной нервной системы на хронотропную функцию сердца. Показан эффект симпатизации на сердечный ритм ингаляции фенотерола у больных бронхиальной астмой. Сочетанное применение указанных проб позволило выявить скрытые нарушения симпатического и парасимпатического компонентов регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой (наличие относительной симпатической и парасимпатической недостаточности). Установлены достоверные корреляционные связи между показателями бронхиальной проходимости и ВСР, что позволило высказать предположение о единой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.