

Ю. М. Мостовий, А. В. Демчук, Т. В. Константинович
**НЕБУЛАЙЗЕРНА ТЕРАПІЯ β_2 -АГОНІСТОМ ТА ІНГАЛЯЦІЙНИМ
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДОМ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Бронхіальна астма (БА) — одне серед багатьох хронічних захворювань людини, але одне із небагатьох, яке в період загострення має жахливу маніфестацію. Вид хворого, що задихається, хрипить, свистить, безпомічно намагається вдихнути хоч "ковток" цілющого повітря наводить страх на близьких, оточуючих, а інколи і лікарів, яким в повсякденній практиці не доводиться мати справу з "астматиками". Дуже добре коли страх та ядуха відступають після вдихання цілющого інгаляційного бронхолітика.

Однак іноді напад може продовжуватись протягом доби, коли "рятувальний балончик" не полегшує стану. Сили пацієнта поступово втрачаються, дихання стає частим, поверхневим з тривалим свистячим видихом, він не здатен говорити, може лише пошепки вимовити окремі слова — розвивається тяжке загострення БА, яке більш відоме під назвою "астматичний стан".

В сучасній класифікації загострень БА відсутній термін "астматичний стан", його замінено поняттям "тяжке загострення бронхіальної астми". У світі також використовують терміни "гостра важка астма", "життєвозагрожуюча астма", "передагональна астма" [1, 2].

Як попередити виникнення тяжкого загострення? Як врятувати хворого?

Щоб відповісти на ці запитання слід розуміти сутність захворювання, вивчити причини розвитку погіршення стану пацієнта.

В основі БА лежить хронічне запалення дихальних шляхів. Загострення БА виникає через раптову або поступову активацію запального процесу, яка може бути спровокована багатьма чинниками (інтенсивний контакт з алергеном, професійними шкідливостями, вірусною інфекцією, психоемоційним перевантаженням, некоректною базисною терапією та ін.).

Розвивається спазм гладенької мускулатури бронхів, набряк бронхіальної стінки, гіперсекреція бронхіальних залоз та дискринія харкотиння (рис.).

Внаслідок цих процесів збільшується бронхообструкція, дискінезія дрібних бронхів, експіраторний колапс бронхів, підвищується внутрішньо- грудний тиск. Обмежується поступлення кисню в легені і підвищується його витрати на посилену роботу дихальної мускулатури.

Якщо хворий не отримує відповідного лікування, протягом тяжкого нападу розвиваються гіпоксемія, легенева гіпертензія, легенева недостатність, гіпоксія, респіраторний та метаболічний ацидоз, гіповолемія, поліорганна недостатність, що може призвести до смерті хворого.

У випадку загострення слід оцінити його важкість та застосувати небулайзерну бронхолітичну та протизапальну терапію [3, 4].

Виділяють 4 ступені тяжкості загострення: **легкий, середньої тяжкості, тяжкий та загрозу зупинки дихання** [1]. Така класифікація дозволяє чітко диференціювати тяжкість загострення БА та призначити не-

обхідний об'єм лікування і об'єктивно його контролювати (табл.1, 2).

Враховуючи те, що при загостренні БА активація запального процесу відбувається саме в дихальних шляхах і тільки за умови неадекватного лікування відбувається враження інших органів та систем, в терапії цього стану перевагу надають інгаляційному введенню препаратів.

В першу чергу призначають збільшену дозу швидкодіючого високо селективного β_2 -агоніста [1].

Саме ступінь селективності препарату обумовлює клінічний успіх у разі тяжкого загострення БА. Адже відомий трагічний досвід застосування неселективних та низько селективних симпатоміметиків хворими на БА під час загострень. У Великобританії, Норвегії, Австрії в середині 60-х років спостерігалась епідемія смертей серед хворих на БА, яку пов'язували із неконтрольним застосуванням великих доз цих препаратів. Неселективні β -агоністи мають кардіотоксичну дію, впливаючи на β_1 -адренорецептори серця, особливо при гіпоксичних станах, що призводить до розвитку фібриляції шлуночків та раптової смерті пацієнта навіть при задовільному стані дихальної функції [5,6].

Впливаючи на β -адренорецептори ЦНС, скелетної мускулатури, неселективні адреноміметики посилюють нервові збудження та відчуття страху у пацієнта, спричиняють тремор, судоми.

Найвищою селективністю та безпечністю серед сучасних швидкодіючих β_2 -адреноміметиків володіє салбутамол (вентолін) (Табл.3).

Маючи високу гідрофільність, вентолін швидко потрапляє до β_2 -адренорецепторів бронхів і знімає спазм протягом 5 хвилин. Препарат не метаболізується і після розриву зв'язку з рецептором виводиться із організму у незміненому стані, не утворюючи метаболітів, які блокують рецептор.

На відміну від нього повний агоніст від'єднавшись від рецептора утворює метаболіти, які його блокують. Це викликає потребу у збільшенні дози препарату, однак бажаного ефекту не настає. Розвивається тахіфілаксія та стан пацієнта погіршується.

Сальбутамол не має токсичної дії на серце, навпаки він спричиняє позитивний хроно- та інотропний вплив на міокард, викликає розширення коронарних артерій, практично не знижуючи артеріальний тиск.

Крім того, салбутамол має легку протизапальну дію. Він попереджає вивільнення гістаміну, повільнореагуючої субстанції анафілаксії з опасистих клітин та факторів хемотаксису нейтрофілів.

Перераховані вище властивості салбутамолу роблять його практично незамінним, найбільш ефективним препаратом для надання невідкладної допомоги хворому з тяжким загостренням БА. Він вважається "золотим стандартом" для зняття бронхоспазму.

Обов'язковою складовою лікування важкого загострення БА є проведення протизапальної терапії. При цьому слід збільшити дозу інгаляційного кортикостероїда до максимальної та додати системні пероральні глюкокортикостероїди.

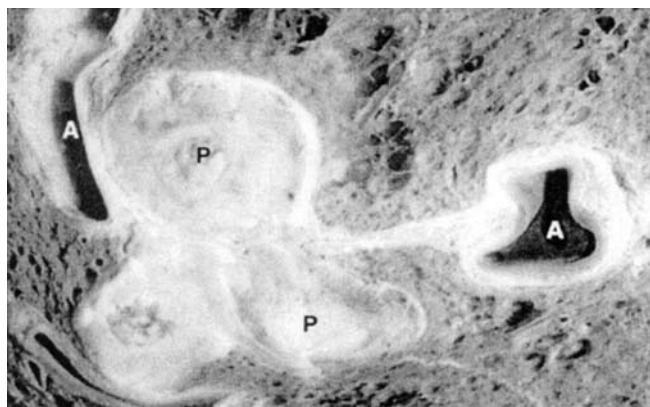


Рис. Слизові пробки (P) в бронхах, бронхоспазм (A) при фатальній БА

Застосування системних кортикостероїдів обумовлене їх впливом на зменшення запалення, набряку, гіперсекреції слизової оболонки бронхів, поновлення чутливості β -адренорецепторів, покращання механіки дихання, вентиляційної функції легенів, компенсацію надниркової недостатності, підвищення активності антиоксидантних ферментних систем організму хворого.

Системні кортикостероїди є необхідними у лікуванні загострення БА якщо немає відповіді на бронходилататори через 2 години їх застосування, а також у пацієнтів БА із високим ризиком смерті. До таких хворих відносять осіб з частими важкими загостреннями, тих, яким раніше проводилась інтубація з приводу загострення БА, осіб із поганим комплайнсом.

Таблиця 1

Ознаки ступеня загострення БА

Ознака	Ступінь загострення			
	легкий	середньої тяжкості	тяжкий	загроза зупинки дихання
Задишка	При ходьбі. Можуть лежати	При розмові. Утруднення прийому їжі. Переважно сидять	В спокої. Вимушене положення — нахил вперед	
Розмова	Реченнями	Фразами	Словами	
Свідомість	Можлива збудженість	Звичайно збудженість	Звичайно збудженість	Сплутаність
Частота дихання	Збільшена	Збільшена	Більше 30/хв.	
Участь у диханні допоміжної мускулатури	Звичайно немає	Звичайно є	Звичайно є	Парадоксальне торакоабдомінальне дихання
Свистяче дихання	Помірно виражене, звичайно в кінці видиху	Голосне	Звичайно голосне	Відсутність свисту
Пульс/хв.	< 100	100–120	> 120	Брадикардія
Парадоксальний пульс	Відсутній < 10 мм рт. ст.	Може визначатись 10–25 мм рт. ст.	Часто визначається > 25 мм рт. ст.	Відсутній внаслідок м'язової втомленості
ПОШ _{вид} після прийому бронхолітика, % від належних величин або найкращих для хворого	Більше 80 %	60–80%	< 60% (< 100 л/хв.) або відповідь зберігається < 2 годин	
PaO ₂	Норма	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	
PaCO ₂	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	
SaO ₂	> 95 %	91–95 %	< 90 %	

Таблиця 2

Лікування хворих із загостренням бронхіальної астми на амбулаторному етапі

Оцінка тяжкості загострення

ПОШ_{вид} < 80 % належного або персонально кращого для хворого на протязі 2-х послідовних днів або > 70 % за відсутності відповіді на прийом бронхолітика

Клінічні симптоми: кашель, задишка, свистяче дихання, скованість грудної клітини, участь в диханні допоміжної мускулатури, супрастернальна ретракція

Початкова терапія:

приймати інгаляційні β_2 -агоністи до 3 разів на годину

Добрий ефект терапії

Загострення легкого ступеню:

— ПОШ_{вид} > 80 % від належного або кращого для хворого,
— відповідь на β_2 -агоніст зберігається на протязі 4 годин.

• Продовжити інгаляції β_2 -агоніста кожні 3–4 години протягом 24–48 годин

Неповний ефект терапії

Загострення середньотяжкого ступеню:

— ПОШ_{вид} 60–80 % від належного або кращого для хворого.

• Додати пероральні глюкокортикостероїди
• Продовжити прийом β_2 -агоністів

Поганий ефект терапії

Загострення тяжкого ступеню:

— ПОШ_{вид} < 60 % від належного або кращого для хворого.

• Додати пероральні глюкокортикостероїди
• негайно повторити прийом β_2 -агоністів
• Додати холінолітики
• Викликати "швидку допомогу"

Таблиця 3

Фармакологічні показники швидкодіючих агоністів β_2 -адренорецепторів

Назва препарату	Відносна активність адренорецепторів		Селективність β_2/β_1	Парціальність
	β_2	β_1		
Фенотерол (Беротек)	0,6	0,005	120	Повний агоніст
Сальбутамол (Вентолін)	0,55	0,0004	1375	Частковий агоніст
Орципреналін (Астмопент)	1	1	1	Повний агоніст

Зручним, простим орієнтиром для визначення необхідності системної кортикостероїдної терапії при загостренні БА є вимірювання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ). Призначення кортикостероїдів є необхідним, якщо ПОШ знижується на $> 30\%$ від належних або індивідуально кращих, показників для хворого і не збільшується після застосування β_2 -агоніста.

Чисельні порівнювальні дослідження не показали значної відмінності в ефективності лікування тяжкого загострення БА в залежності від дози кортикостероїда. В той же час доведено, що високі дози системних кортикостероїдів спричиняють м'язеву слабкість, що є не бажаним за тяжкого нападу БА із посиленою роботою дихальної мускулатури [5, 6].

Розвиток тяжкого загострення БА виснажує хворого, у нього різко падає потужність вдиху, він втрачає здатність вдихнути препарат зі звичайного дозованого аерозолу.

При цьому застосовують спеціальні інгаляційні прилади — небулайзери, які дозволяють утворити вискодисперсні аерозолі бронхолітиків та інгаляційних кортикостероїдів за допомогою стисненого повітря або ультразвуку, що обумовлює потрапляння препаратів глибоко в дихальні шляхи.

Використання небулайзерів робить легким для виконання маневр вдиху особами похилого віку, ослабленими хворими та у разі важкого загострення БА, а також дітьми, які мають знижену можливість вдиху. Крім того, небулайзерна терапія не потребує координації вдиху з інгаляцією препарату.

Важливо, що введення лікарських засобів за допомогою небулайзерів дає змогу використати режим "великих доз" в лікуванні пацієнтів — введення високої дози препарату, яка не може бути досягнута при використанні дозованих інгаляторів, чим досягається високий терапевтичний ефект при мінімальних побічних діях особливо в період тяжкого загострення БА, коли відбувається прискорення метаболізму препарату [7, 8].

За небулайзерної терапії можна підключити контур для подачі кисню у разі необхідності переведення пацієнта на штучну вентиляцію легень.

Для проведення небулайзерної терапії хворим із загостренням БА використовуються небули Вентоліну (сальбутамол) та Фліксотиду (флютиказону діпропіонат). Це єдині зареєстровані в Україні препарати для небулайзерної терапії.

Тактика введення препаратів може бути переривчастою (для ослаблених хворих) та безперервною.

Переривчаста методика полягає у введенні $0,03$ мг/кг $0,5\%$ ($2,5$ – 5 мг = 1 – 2 небулам) р-ну Вентоліну, який розчиняють в 3 – 5 мл фізіологічного р-ну та вдихають через 20 хв. по 2 – 4 вдихи до поліпшення стану. Кратність введення 3 рази/год.

Безперервна методика — це постійна інгаляція вказаної дози препарату через небулайзер ($2,5$ – 5 мг = 1 – 2 небулам Вентоліну) паралельно з подачею кисню зі швидкістю 6 – 7 л/хв.

Вміст 1 – 2 небул Вентоліну потребує розведення в 3 – 5 мл фізіологічного р-ну за умов, якщо інгаляція має продовжуватися більше 10 хв., за умов часу інгаляції до 10 хв. вміст небул Вентоліну вдихають без попереднього розведення.

Введення Флютиказону інгаляційно за допомогою небулайзера ($2,0$ мг флютиказону = 1 небулі фліксотиду) сумісно з $2,5$ мг Вентоліну (вміст небула потребує розведення в 3 – 5 мл фізіологічного р-ну за умов, якщо інгаляція має продовжуватися більше як 10 хвилин, за умов часу інгаляції менше 10 хвилин вміст небул вентоліну та флютиказону вдихають без попереднього розведення).

Використання Фліксотиду та Вентоліну в небулах разом під час однієї інгаляції дозволяє проводити лікування загострення бронхіальної астми без призначення системних кортикостероїдів або знизити їх добову дозу в $1,5$ – 2 рази.

Середня тривалість небулайзерного лікування загострення БА середньої важкості складає 7 днів.

Інгаляції вентоліну та фліксотиду шляхом небулізації рекомендується застосовувати не тільки в умовах стаціонару та відділень інтенсивної терапії, але й на ранніх етапах надання невідкладної допомоги — в домашніх умовах, у кареті "швидкої допомоги", що дозволяє покращити якість терапії, запобігти прогресуванню загострення та попередити госпіталізацію [7, 8].

Сучасні небулайзери досить різноманітні: від компактних, простих у застосуванні в амбулаторних умовах до потужних, поєднаних з апаратом для штучної вентиляції легень, які використовуються у відділеннях інтенсивної терапії.

Сімейні та дільничні лікарі повинні роз'яснювати хворим сучасні підходи до базисного та невідкладного лікування БА. Повідомляти їх про можливість ефективного амбулаторного лікування загострення БА при умові застосування небулайзерної терапії.

Оптимізація проблеми тяжкого загострення БА пов'язана з невідкладним початком лікування дома бронхолітиками та кортикостероїдами з подальшою госпіталізацією у випадку його неефективності. Слід забезпечити машини "швидкої допомоги" киснем у високій концентрації, небулайзерами, небулами вентоліну та фліксотиду. Стаціонари мають бути забезпечені обладнанням для дихальної реанімації та штучної вентиляції.

На всіх етапах надання допомоги хворому слід застосовувати пікфлоуметрію для динамічної оцінки бронхіальної обструкції, оцінки ефективності застосування того чи іншого лікарського засобу.

Запорукою успіху у лікуванні загострення бронхіальної астми є єдиний підхід у розумінні суті захворювання та послідовності дій хворого, сімейного лікаря або дільничного терапевта, лікаря швидкої допомоги, пульмонолога, алерголога, реаніматолога.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Наказ* МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів". — Київ, 2003. — С. 42–49.
2. *Global initiative for asthma*. NHLB/WHO Workshop Report, January, 1995.
3. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А.* Терапия обострения бронхиальной астмы // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 2, додаток. — С. 46–49.
4. *Шапорова Н. Л., Петрова М. А., Трофимов В. И.* Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения // Пульмонология — 2003. — № 3. — С. 108–112.
5. *Bateman E. D. et al.* Clin Drug Invest. 21 (4): 243–255, 2001.
6. *Adcock, I. M. et al.* Pulm. Pharmacol. Therap. 13: 115–116, 2000.
7. *Овчаренко С. И., Передельская О. А., Морозова Н. В., Маколкин В. И.* Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. — 2003. — № 4. — С. 75–83.
8. *Верткин А. Л., Турлубеков К. К.* Ведение больных с обострением бронхиальной астмы на догоспитальном этапе // Consilium medicum. — 2005. — № 10.