

СИНДРОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

**Голевцова З.Ш., Багишева Н.В.,
Овсянников Н.В., Овсянникова Л.В.**

Омская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Омская городская клиническая больница № 1, Омский клинический диагностический центр, Россия

© Коллектив авторов, 2004

Изучено влияние лекарственной терапии на течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений со стороны других органов и систем у 96 больных бронхиальной астмой (БА). Проведена верификация диагноза с уточнением клинических вариантов БА, экспертная оценка медицинской документации и анкетирование больных, включенных в исследование. Синдром лекарственного отягощения диагностирован на основании данных общеклинического исследования, включая детальный анализ лекарственного анамнеза, подтвержден результатами дополнительного исследования. Ятрогенные микозы слизистых оболочек различной локализации выявлены у 97% пациентов. На фоне длительного постоянного приема β_2 -агонистов короткого действия наблюдали явления тахифилаксии, лекарственную зависимость, эффект «рикошета», трансформацию обратимой бронхиальной обструкции в необратимую. Рациональное использование лекарственных препаратов у больных БА ведет к предупреждению развития синдрома лекарственного отягощения и уменьшению темпов прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: β_2 -агонисты, лекарственная зависимость, синдром лекарственного отягощения, эффект «рикошета», ятрогенные микозы

THE SYNDROME OF MEDICAL BRONCHIAL ASTHMA AGGRAVATION

**Golevzova Z.Sh., Bagisheva N.V.,
Ovsyannikov N.V., Ovsyannikova L.V.**

The State Medical Academy, The chair of propedeutic in internal diseases, A municipal Clinical Hospital № 1, Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

© Collective of authors, 2004

The influence of drug treatment on the main morbidity, the character and complication on the other organs and system of 96 sick persons with bronchial asthma (BA) have been investigated. The verification of the diagnosis with the specification of BA clinic variants, the expert appreciation of the medical documentation and forming of the sick persons, including into investigation have been done. The syndrome of medical aggravation has been diagnosed on the base of data of clinical investigation, including detail analysis of medicine anamnesis, and with the results of additional investigation has been affirmed. Yatrogen mycosis of the mucous membranes of different localization of 97% of sick persons have been revealed. On the background of the lasting constant use of β_2 -agonists of short action the tachyphylaxation, medicine dependence, the effect of back action («ricoshet»), the transformation of the reversed bronchial obstruction into unreversed have been observed. The rational use of medicines by BA persons leads to the warning of the development of the syndrome of medicine aggravation and reducing of the rates of the progressing of main disease.

Key words: β_2 -agonists, drug dependence, effect of back action («ricoshet»), syndrome of medical aggravation, yatrogen mycosis

Терапия с использованием лекарственных средств является неотъемлемой частью врачебной практики. Однако развитие фармацевтической науки, обусловившее колоссальные успехи в лечении многих заболеваний, породило новую проблему — появление поражений, которые наступили в связи с применением лекарственных средств. Эти состояния обусловлены не столько свойствами лекарственных средств, сколько особенностями их взаимодействия с организмом в конкретных условиях, определяемых многими факторами: реактивностью организма, конкретными условиями применения, имеющимся преморбидным фоном и связанным с ним лечением. В литературе указанные состояния называют лекарственной болезнью, ятрогенными заболеваниями, поражениями лечением, болезнями прогресса медицины, болезнями медицинской агрессии, патологией лечения и т. д. [1].

На наш взгляд, определять указанные состояния как самостоятельную нозологическую форму неправильно, поскольку не само лекарство является этиологической причиной заболевания, а его взаимодействие с макроорганизмом в конкретной ситуации, поэтому более исчерпывающим представляется термин «синдром лекарственного отягощения». Привлечение внимания практикующих врачей к возможности развития указанного синдрома в конкретных клинических ситуациях является важнейшей задачей в аспекте его профилактики.

Доказано, что колоссальный прогресс в понимании сущности бронхиальной астмы и появление новых возможностей ее лечения не привели к существенному улучшению качества жизни больных, снижению инвалидности и смертности. Увеличение потребления лекарств и внедрение в медицинскую практику новых препаратов, обладающих высокой биологической активностью, ведет к значительно-

му увеличению осложнений фармакотерапии [2-4], в том числе — и при БА.

Любой лекарственный препарат, помимо прямого фармакологического эффекта, нередко оказывает негативные влияния как на пораженные, так и на интактные органы и ткани, что может быть причиной изменения характера течения основного заболевания и, иногда, значительного его утяжеления. Препараты, используемые для лечения бронхиальной астмы (БА), не являются исключением.

Лекарственную терапию БА подразделяют на базисную и симптоматическую. В базисную включают:

- негормональные препараты, производные пиранохинолонов (кромогликат и недокромил натрия), которые снижают гиперчувствительность дыхательных путей путем стабилизации клеточных мембран и подавления процесса дегрануляции тучных клеток;
- гормональные препараты (глюкокортикостероиды — ГКС), обладающие мощными противовоспалительным действием и уменьшающие выраженность атопических реакций;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов, улучшающие функцию внешнего дыхания и снижающие частоту обострений, в основном, у пациентов с аспириновой астмой.

В симптоматическую терапию также включают 3 группы препаратов:

- β 2-агонисты, которые по длительности действия подразделяют на препараты короткого действия, обладающие наиболее мощным и быстро развивающимся бронхолитическим эффектом, используют для купирования острых приступов БА «по потребности»; и препараты длительного действия, применяемые для контроля над дневными и ночными симптомами БА в дополнение к ингаляционным ГКС;
- антихолинергические препараты, обладающие мощным бронхорасширяющим действием за счет снижения тонуса блуждающего нерва, но не оказывающие влияния на выраженность воспалительного процесса в бронхах;
- комбинированные препараты (например, беродуал), включающие β 2-агонист короткого действия и М-холиноблокатор.

Известно, что при длительном использовании ГКС формируется синдром лекарственного (экзогенного) гиперкортицизма [5], развивается вторичный иммунодефицит с подавлением как местных (бронхиальное дерево), так и системных механизмов иммунного ответа, что может быть одной из причин развития ятрогенных микозов. Доказано, что при лечении БА ингаляционными и системными ГКС практически у всех больных возникают грибковые поражения слизистых оболочек различной локализации [6-8]. При лечении ингаляционными ГКС (ИГК) орофарингеальный микоз развивается в 94,6%, микоз пищевода — в 51,4%, урогенитальный микоз — в 33,7%, микозы других локализаций (пищевод, кишечник, кожа) — в 31,5% случаев. При лечении системными ГКС (СГК)

чаще возникают комбинированные (по локализации) поражения слизистых оболочек.

Тяжесть вторичного иммунодефицита и выраженность ятрогенного микоза увеличиваются при комбинированном воздействии таких факторов, как ГКС-терапия и отягощенный лекарственный анамнез (многократные курсы антибактериальной терапии в предшествующие годы) [9], зависит от длительности приема и режима дозирования препаратов.

β 2-агонисты, при длительном использовании, постепенно утрачивают свою терапевтическую эффективность, что связано с десенсибилизацией и интерконверсией β 2-рецепторов, определяющими развитие синдрома вторичного адренэргического дисбаланса с активацией бронхоконстрикторных рецепторов и нарастанием тяжести бронхиальной обструкции с неуклонным прогрессированием основного заболевания [10]. Наряду с этим, препараты данной группы вызывают развитие лекарственной зависимости, обладают кардиотоксическим действием, при длительном использовании могут быть причиной нарушения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [11].

Целью настоящих исследований было оценить характер, тяжесть и частоту развития синдрома лекарственного отягощения при БА в зависимости от клинического варианта течения заболевания.

В наше исследование было включено 96 больных, страдающих БА, в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст $49 \pm 13,46$), из них 76 женщин и 20 мужчин. У 36 пациентов диагностирован преимущественно аллергический вариант заболевания, у 60 — смешанный; у 44 имело место интермиттирующее течение БА (I группа), у 52 — персистирующее (II группа). У больных I группы обострение заболевания происходило в период цветения растений, к пыльце которых они были sensibilizированы (пыльцевая астма). У больных, sensibilizированных к аллергенам домашней пыли, симптомы заболевания сохранялись в течение всего года, тяжесть их нарастала в холодное время года и после очередных респираторных вирусных инфекций (пылевая астма). Продолжительность заболевания в среднем составляла $16,70 \pm 8,21$ года у больных I и $18,12 \pm 6,72$ года — у больных II группы.

Ингаляционные ГКС получали 34% больных I группы и 100% — II, из них 24% получали одновременно ИГК, и СГК. Постоянно ГКС терапию проводили 12% больных I группы и 84% — II, эпизодически ГКС получали 88% больных I группы и 16% — II. Отягощенный лекарственный анамнез имели 81,8% больных I и 86,5% больных — II группы.

В исследуемых группах, в зависимости от объема проводимой ГКС терапии, выявлены следующие осложнения (таблица 1):

Таблица 1

Варианты осложнений ГКС терапии у больных БА

Осложнения	I группа (n=44)		II группа (n=52)	
	Эпизодический прием ГКС	Постоянный прием ГКС	Эпизодический прием ГКС	Постоянный прием ГКС
Трофические нарушения кожи	0	0	5	9
Стероидный васкулит	0	0	5	9
Вторичный иммунодефицит	8	5	8	32
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	0	5	7	16
Снижение мышечной массы и мышечной силы	0	0	6	26
Стероидный сахарный диабет	0	0	1	5
Артериальная гипертензия	0	4	7	16
Остеопороз	0	0	2	17
Абдоминальное ожирение	0	5	8	39

При тяжелом персистирующем течении заболевания чаще и в более тяжелой форме имели место симптомы экзогенного гиперкортицизма.

На момент обследования у 97% больных выявлены грибковые поражения слизистых оболочек различной локализации (таблица 2).

Таблица 2

Грибковые поражения у пациентов БА

Виды грибкового поражения	I группа (n=44)		II группа (n=52)	
	абс. число	%	абс. число	%
Орофарингеальный микоз	9	20,5	26*	50,0
Микоз бронхов	4	9,0	18*	34,6
Другие локализации	2	4,5	11*	21,2
Грибковая сенсibilизация	6	13,6	17*	32,7

$p < 0,05$

У пациентов II группы чаще наблюдали различные проявления грибковой инфекции.

У 74 % больных при аллергологическом обследовании расширился спектр сенсibilизации за счет повышения чувствительности к грибковым и лекарственным аллергенам. При этом у больных с грибковыми сенсibilизацией и инфекцией тяжесть течения БА была достоверно выше, чем у неинфицированных. Во II группе, в период выраженного обострения БА, частота орофарингеального микоза возрастала до 70%, а урогенитального — до 50%. При сочетанной терапии ИГК и СГК частота развития микозов возрастала (таблица 3).

Таблица 3

Микотические осложнения в зависимости от объема базисной противовоспалительной терапии у пациентов с персистирующим течением БА

Локализация микоза	ИГК n=22		ИГК + СГК короткими курсами, n=18		ИГК + СГК постоянно n=4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Орофарингеальный микоз	11	50,2	16	90,0	3	80,0
Микоз бронхов	0	0,0	11	60,0	2	60,0

Кроме того, выявлена прямая сильная корреляционная связь между объемом предшествующей терапии ГКС и антибиотиками и частотой развития ятрогенных микозов ($r > 0,7$).

Характер изменения эффективности β_2 -агонистов короткого действия, в зависимости от длительности их использования, оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. Больным предлагали по 10-ти бальной шкале оценить характер изменения эффективности препарата в динамике: в начале лечения, через 2-4 года от начала лечения и в момент включения в настоящее исследование (Рис.1). Продолжительность приема препаратов составляла в среднем $9,5 \pm 6,6$ года с колебаниями от 2 до 24 лет.

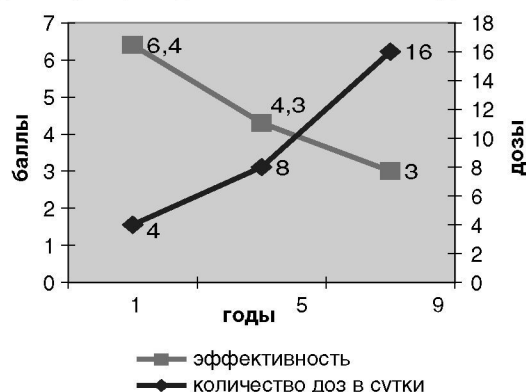


Рис. 1. Зависимость эффективности β_2 -агонистов короткого действия от суточной дозы.

По результатам наших исследований, многолетнее использование β_2 -агонистов короткого действия, даже в малых дозах, приводило к прогрессирующему снижению бронхолитического эффекта препаратов данной группы до полной утраты их лечебной эффективности, что сопровождалось постепенным увеличением суточной дозы препарата, которая, нередко в несколько раз, превышала предельно допустимые (от 10-12 до 120-200 доз в сутки). При этом очень быстро у всех больных развивалась психологическая, а затем и физическая зависимость от препаратов данной группы, что определяло необходимость продолжения использования β_2 -агонистов в нарастающих дозах, несмотря на отсутствие бронхолитического эффекта. По мере увеличения суточной дозы препаратов нарастала тяжесть бронхообструктивного синдрома (эффект «рикошета»), увеличивался риск развития астматического статуса, возникала необходимость в применении или увеличении суточной дозы системных ГКС, что сопровождалось нарастанием тяжести и скорости развития синдрома экзогенного гиперкортицизма.

Постоянный и длительный прием β_2 -агонистов сопровождался развитием внелегочных побочных эффектов (Рис. 2):

- кардиотоксических (тахикардия, электрофизиологические нарушения, миокардиодистрофия, повышение АД);
- перевозбуждение нервно-мышечных синапсов (тремор скелетной мускулатуры, головокружение);

- нарушения тромбоцитарного звена гемостаза.

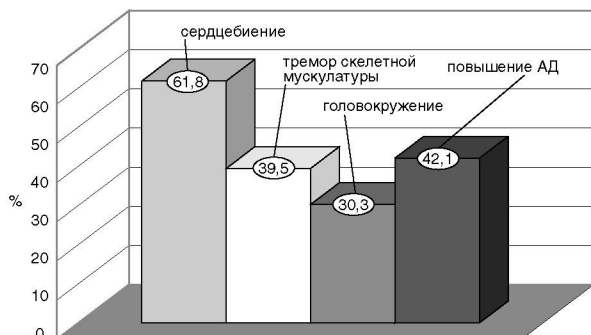


Рис. 2. Частота побочных эффектов β_2 -агонистов при БА

У большинства больных наблюдали сочетание нескольких побочных эффектов, лишь 19,7% не отмечали у себя нежелательных последствий от приема данной группы препаратов, в большинстве случаев это было связано с короткими сроками приема препаратов данной группы.

Выявлено, что сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония), на фоне лечения β_2 -агонистами, имели более тяжелое течение, о чем свидетельствовали признаки выраженной нестабильности коронарного кровотока и лабильность АГ (таблица 4).

Таблица 4

Частота сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и БА

Заболевания ССС	I группа (n=44)		II группа (n=52)	
	абс. число	%	абс. число	%
ИБС	6	13,6	22	42,3
Артериальная гипертония	5	11,4	16	30,8

$p < 0,05$

Во II группе больных значительно чаще диагностировали поражения сердечно-сосудистой системы, что могло быть связано с использованием больших доз β_2 -агонистов.

ВЫВОДЫ

1. Длительное использование ИГК и СГК у больных БА с отягощенным по антибактериальной терапии лекарственным анамнезом ведет к развитию вторичного иммунодефицита, активизации грибковой инфекции, расширению спектра сенсibilизации и нарастанию тяжести течения бронхиальной астмы.

2. β_2 -агонисты короткого действия при постоянном длительном приеме формируют синдром лекарственной зависимости, определяют нарастание выраженности гиперреактивности бронхов за счет вторичного адренэргического дисбаланса с трансформацией обратимой бронхиальной обструкции в необратимую.

3. β_2 -агонисты короткого действия при постоянном длительном приеме оказывают выраженное кардиотоксическое действие, что определяет утяжеление течения сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии).

4. Сочетанное применение ГКС и β_2 -агонистов увеличивает риск развития и тяжесть синдрома экзогенного гиперкортицизма.

5. Рациональное использования лекарственных препаратов при БА — путь к предупреждению развития синдрома лекарственного отягощения и уменьшению темпов прогрессирования основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственная болезнь / Под ред. Г. Маждраковой, П. Попхристовой. — София: Медицина и физкультура, 1976. — 621с.
2. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г. Чучалина. — Т. 1. — М.: Агар, 1997. — 431с.
3. Лепяхин В.К., Астахова А.В. Современное состояние проблемы побочного действия лекарств. Международное сотрудничество // 6 Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. — М., 1999. — С. 433.
4. Макарова В.Г., Якушева Е.Н. с соавт. Образовательные программы по побочному действию лекарств // 6 Национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. — М., 1999. — С. 516.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: // (Пособие для врачей). [В 2 ч.] — 12-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — 624 с.
6. Голевцова З.Ш., Овсянникова А.В., Овсянников Н.В., Заварзин П.И. Грибковые осложнения базисной терапии бронхиальной астмы // Материалы 11 Национального Конгресса по болезням органов дыхания: Сб. резюме. — М., С. 101.
7. Голевцова З.Ш., Овсянникова А.В., Овсянников Н.В., Мажбич С.М. Диагностика принципы лечения грибковой инфекции и грибковой сенсibilизации у больных бронхиальной астмой // Омский научный вестник. — 2003. — № 23. — С. 114-115.
8. Овсянникова А.В. Оппортунистические микозы у больных бронхиальной астмой. Диагностика, профилактика, лечение: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Омск, 2002. — 17с.
9. Антонов В.Б., Яробкова Н.Д. Пневмомикозы // Учебное пособие для врачей и студентов медицинских ВУЗов. — СПб., 1996. — 39с.
10. Белоусов Ю.Б., Омелянович В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания // Руководство для врачей. — М., 1996. — С.86-93.
11. Овсянников Н.В. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза и их связь с симпомиметиками короткого действия при бронхиальной: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Омск, 1999. — 21с.

Поступила в редакцию журнала 12.03.04

Рецензент: В.С. Митрофанов