

Волнообразное течение бронхиальной астмы у детей. Терапия обострений

Н.А. Геппе, О.В. Батырева, В.С. Малышев,
М.Г. Утюшева, Л.С. Старостина

ММА им. И.М. Сеченова,
Клиника детских болезней,
Москва

Бронхиальная астма – заболевание с вариабельным течением, протекающее с периодами обострения и ремиссиями. В основе лежат общие патогенетические механизмы и единый воспалительный процесс.

Различные провоцирующие факторы вызывают воспалительные изменения с участием механизмов, вовлекающих мерцательный эпителий, иммунокомпетентные клетки, повышенную продукцию секрета, рефлекссы с рецепторов респираторного тракта, взаимодействующие между собой (рис. 1).

Существует тенденция к созданию единых рекомендаций по лечению как взрослых, так и детей. Однако в каждой возрастной группе есть свои анатомофизиологические особенности, определяющие отличия по клиническим проявлениям, особенностям течения, разном ответе на терапию, сопутствующим заболеваниям. У детей существует спектр различных состояний, манифестирующих рецидивирующими симптомами бронхиальной обструкции, в связи с этим диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше представляет чрезвычайно сложную задачу. Диагноз у детей до 5 лет основывается в первую очередь на жалобах, данных анамнеза и осмотра. Высока вероятность диагноза при наличии повторных эпизодов хрипов в грудной клетке, кашля или хрипов, вызванных физической нагрузкой, кашля по ночам в отсутствие вирусной инфекции, ранних проявлений атопии, отягощённой наследственности бронхиальной астмой (БА) или другими аллергическими проявлениями у родителей.

Рис. 1. Взаимосвязь различных факторов в реализации бронхиальной обструкции

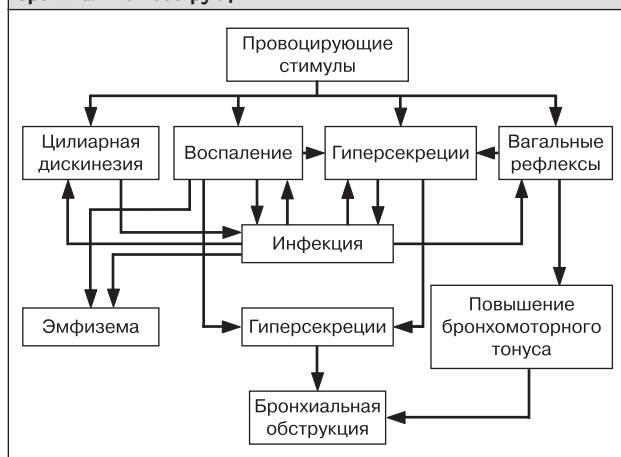
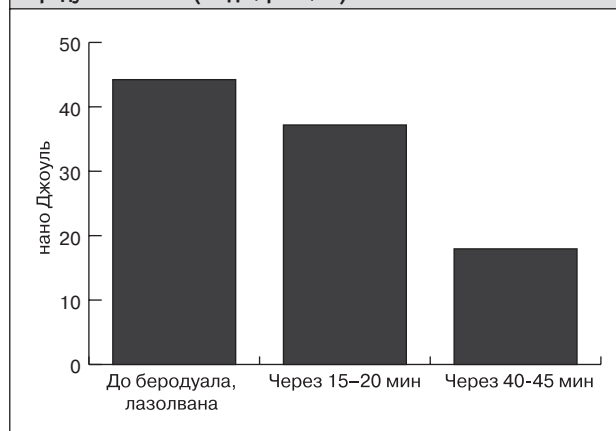


Рис. 2. Показатели БФГ в приступный период БА до приёма беродуала и после (в нДж, $p < 0,05$)



Нередко перед клиницистами встаёт множество проблем при диагностике БА у детей раннего возраста. В связи с этим такой надёжный и объективный метод диагностики БА, как изучение функции внешнего дыхания с помощью спирографии (ФВД), у детей до 5 лет не применяется. Поэтому разработка новых неинвазивных методов, пригодных для выполнения в клинике, позволяющих оценить ФВД и гиперреактивность бронхов у детей дошкольного возраста, имеет перспективное и важное значение сегодня. Таким методом в настоящее время является компьютерная бронхофонография (БФГ). Принцип метода заключается в регистрации дыхательных шумов при помощи специальных датчиков, обладающих высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение и которые позволяют зафиксировать временную кривую, пропорциональную акустическому шуму, возникающему при дыхании. Произведённая запись сканируется на экран монитора и условно подразделяется на три области: до 1,2 кГц – низкочастотная область, 1,2–5 кГц – среднечастотная область, 5–12,6 кГц – высокочастотная область. При последующей математической обработке возможно выделить диагностически достоверные признаки, присущие обструктивным в спектре более 5 кГц. Простота и неинвазивность БФГ, проведение исследования при спокойном дыхании ребёнка позволяет применять данную методику у детей раннего возраста с рождения (рис. 2). Компьютерный анализ дыхательных шумов исключает субъективность оценки, позволяет обследовать даже самых маленьких детей, так как не требует выполнения активных действий.

Рис. 3. Проведение БФГ ребёнку трёх лет



Во второй версии Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» отмечается комплексный подход к тактике ведения больного (рис. 3). Сближение классификации по тяжести с международными подходами облегчает выработку тактики лечения. В программе обращается внимание на раннюю фармакотерапию при сохранении ступенчатого подхода к базисной терапии: кромоны используются на 1 и 2 ступени (лёгкая БА), раннее и гибкое применение фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и β_2 длительного действия (иГКС + β_2 ДД) – у детей на 3–4 ступени, раннее использование иГКС у детей с первых лет жизни при более тяжёлых, неконтролируемых вариантах заболевания, использование антилейкотриеновых препаратов, ранняя иммунотерапия.

У значительной части детей 5 лет и младше симптомы, сходные с симптомами БА, могут исчезнуть самопроизвольно. Возможности фармакотерапии для профилактики возникновения переходящих хрипов у детей раннего возраста стоят перед педиатром. Оценивая ответ на раннее лечение и возможность изменения естественного течения и даже выздоровление, не получено данных в пользу поддерживающей терапии низкими дозами ИКС, не ясно, до какой степени воспалительный процесс должен быть супрессирован или какие аспекты воспаления должны быть проконтролированы. Применение иГКС не вызывает ремиссию БА, в случае прекращения терапии симптомы могут возникнуть вновь. Показана клиническая эффективность антилейкотриеновых препаратов. При всех степенях тяжести БА лейкотриены снижают частоту обострений у детей старше 5 лет, а также у детей раннего возраста с интермиттирующей БА в анамнезе; они могут добавляться к низким дозам ИКС при их недостаточной эффективности.

Адекватно подобранная терапия обеспечивает контроль над заболеванием. Однако не исключено, что под воздействием различных факторов (ОРВИ, различные аллергены) может возникнуть обострение.

В терапии обострений используются:

- оксигенотерапия,
- ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия,
- комбинация β_2 -агониста и антихолинергического препарата,
- теофиллин,
- системные глюкокортикостероиды.

Исследования у детей и взрослых показывают преимущество бронходилататоров, когда они даются ингаляционным путем по сравнению с парентеральным. Многолетние исследования говорят о

необходимости благоразумного использования β_2 -агонистов у детей и применения препаратов с большей специфичностью к β_2 -рецепторам. Для достижения сатурации артериальной крови от 95 % и выше проводят оксигенотерапию с помощью интраназального зонда или маски, а у маленьких детей – с помощью шлема. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия применяют через равные интервалы времени. В GINA 2006 г. отмечается, что использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата ипратропиума бромида сопровождается более низкой частотой госпитализации и более выраженным увеличением ПСВ и ОФВ1. В Национальной российской программе 2006 г. также отмечается, что сочетание β_2 -агониста и антихолинергического препарата (Беродуал) обеспечивает синергический эффект и более эффективно, чем раздельное применение составляющих препаратов. Наличие различных форм доставки Беродуала в виде как дозированного аэрозольного ингалятора, так и в виде раствора для небулайзера позволяет использовать препарат в различных возрастных группах начиная с первого года жизни.

Беродуал (ипратропиум бромид и фенотерол) – комбинированный препарат, содержащий β_2 -адреномиметик фенотерол и холинолитик (ипратропиум бромид). Компоненты препарата имеют различные точки приложения и соответственно механизмы действия. Механизм действия фенотерола (β_2 -адреномиметика) связан с активацией, сопряжённой с рецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования ц-АМФ, который стимулирует работу кальциевого насоса. В результате этого снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит дилатация бронхов. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, аллергенов и холодного воздуха (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс.

Ипратропия бромид является блокоматором м-холинорецепторов, эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию желёз, в т. ч. бронхиальных. Комбинация этих веществ потенцирует бронхолитическое действие и увеличивает его продолжительность. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов.

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита, осложнённого или не осложнённого эмфиземой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ингаляционно.

Взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 минут не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. При неэффективности 4 ингаляций следует без промедления обратиться за врачебной помощью. При длительной и прерывистой терапии – по 1–2 дозы 3 раза в сутки (до 8 ингаляций в сутки).

БЕРОДУАЛ Н (Берингер Ингельхайм, Германия)
Ипратропия бромид, Фенотерол
Аэрозоль для ингаляций 200 дз

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия, беременность (I триместр). С осторожностью применяют при кормлении грудью. Необходимо учитывать возможность ингибирующего эффекта Беродуала® Н на сократительную активность матки.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму,
хроническую обструктивную болезнь легких
(ХОБЛ) либо их сочетание у одного больного

**Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией**



1. Приказ Росздравнадзора №1136-Пр/05 от 26.05.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан».
<http://www.roszdravnadzor.ru/upload/files/1124361426.70945-9071.doc>,
<http://www.roszdravnadzor.ru/upload/files/1117805273.50716-32679.xls>, accessed 26.09.2005

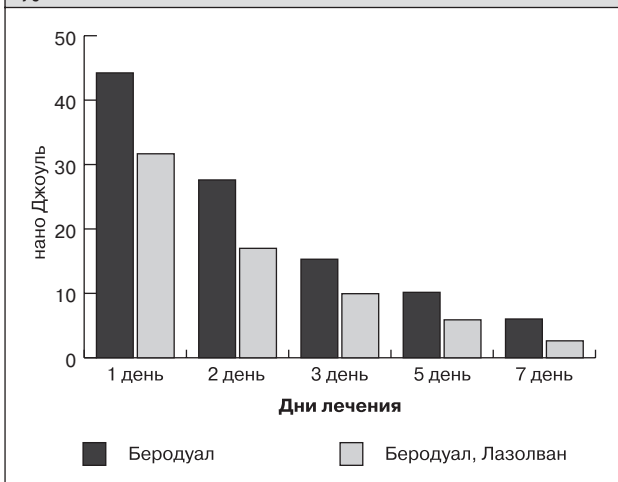
Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропиума бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 (495) 411 78 01
факс: +7 (495) 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Рис. 4. Показатели акустической работы дыхания ФВД у детей с БА методом компьютерной бронхофонографии (в нДж) в 2-х группах до и после лечения



В отделении патологии раннего возраста клиники детских болезней ММА им. И.М. Сеченова проведено сравнительное исследование клинической эффективности Беродуала и его комбинации с лазолваном с вовлечением 37 детей в возрасте от года до 5 лет. Все дети наблюдались с диагнозом «бронхиальная астма, аллергическая, обострение». У 23 детей отмечалось среднетяжелое течение заболевания, 14 детей – легкое течение заболевания. Диагноз основан на клинических проявлениях с балльной оценкой выраженности клинических симптомов, данными иммунологических исследований сыворотки крови с определением общего IgE, специфических IgE к различным аллергенам.

Критерии включения: возраст ребенка от года до 5 лет, наличие признаков обострения БА. Запрещенные препараты: муколитические (кроме лазолвана), бронхолитические (кроме Беродуала), ингаляционные глюкокортикостероиды за две-три недели до поступления. Все дети получали в течение двух дней Беродуал, с третьего дня сформированы две группы: в 1-й группе больные продолжали получать Беродуал через небулайзер, во 2-й группе пациенты получали через небулайзер Беродуал и лазолван.

Амброксол (лазолван) является биологически активным метаболитом бромгексина – вещества из группы бензиламинов, аналога алкалоида, экстрагированного из индийского растения *althadota vasica*, используемого издавна для лечения БА.

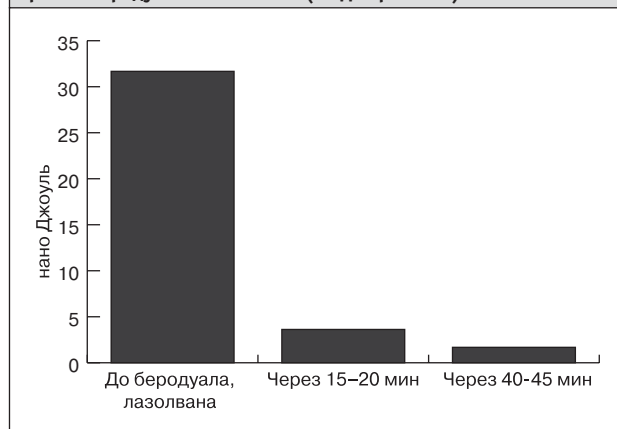
Амброксол обладает разносторонним действием, являясь:

- моториком – ускоряет транспорт слизи, усиливая физиологическую активность мерцательного эпителия;
- мукорегулятором – стимулирует секреторные клетки бронхов;
- муколитиком – растворяет застойную мокроту, уменьшает количество и вязкость секрета, расщепляя связи между мукополисахаридами мокроты;
- модулятором – стимулирует выработку сурфактанта, улучшая местный иммунитет;
- модификатором – частично подавляет кашлевой рефлекс при непродуктивном кашле.

Амброксол может быть использован как в виде сиропа, так и в виде раствора для небулайзера, так как:

- всасывается быстро и практически полностью независимо от пути введения;
- зависимость между дозой препарата и концентрацией в крови почти линейная;

Рис. 5. Показатели БФГ в приступный период БА до и после приема беродуала и лазолвана (в нДж, $p < 0,05$)



- быстро перераспределяется из крови в ткани;
- метаболиты нетоксичны;
- 90 % препарата выделяется почками в виде амброксола и его производных.

Диагностическая компьютерная БФГ проводилась в приступный период БА у детей раннего возраста до применения препаратов, после приема препаратов через 15–20 минут и через 40–45 минут в течение 5–7 дней.

Для характеристики клинических проявлений БА использовалась балльная оценка симптомов, учитывалась частота ночных пробуждений, выраженность одышки, такие симптомы, как свистящее дыхание и частота дополнительного использования бронхолитиков, а также аускультация легких.

Результаты исследования

По данным, полученным в результате исследования, комбинированный бронхолитик фенотерол (беродуал) + ипратропиум бромид даёт выраженный клинический эффект уже через 15 минут с дальнейшим улучшением клинических показателей, таких как уменьшение количества хрипов в легких, одышки, самочувствие ребенка, а также показатели ФВД, исследуемых с помощью компьютерной БФГ (рис. 4).

Использование сочетания комбинированного бронхолитика (Беродуала) и амброксола (лазолвана) со второго-третьего дня обострения даёт более быстрое купирование бронхообструкции в связи с улучшением бронхиальной проходимости из-за более быстрого отхождения мокроты, отхаркивающего эффекта препарата, ускоряющего мукоцилиарный клиренс, уменьшающего вязкость мокроты, а также не сопровождается побочными действиями или ухудшением состояния детей (рис. 5).

Таким образом, комбинированный бронхолитик (Беродуал) может широко использоваться при явлениях бронхиальной обструкции с выраженным клиническим эффектом и улучшением показателей ФВД. Более выраженный эффект наблюдается при применении Беродуала в сочетании с амброксолом (Лазолван), не сопровождающемся усилением побочных эффектов или ухудшением состояния.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М., 2002.
2. Тепле Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 2006.