

## ПРИМЕНЕНИЕ СИМПАТОМИМЕТИКОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

К. мед. н. Н.А. КАРОЛИ, профессор А.П. РЕБРОВ

*Саратовский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация*

**Изложены современные воззрения на применение симпатомиметиков и разные способы их введения при обострении бронхиальной астмы.**

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. Для этого заболевания характерно неуклонное прогрессирование процесса с возможным летальным исходом. Так, в США ежегодно погибают от БА более 5000 человек и летальность продолжает расти. Увеличилась также частота обращений за экстренной медицинской помощью — с 58,8 на 10 000 населения США в 1992 г. до 70,7 на 10 000 населения в 1995 г. Прямые и не прямые расходы на оказание помощи больным с обострением астмы в США составляют около 2 блн долл. в год [1].

За последние годы произошли значительные изменения в подходах к медикаментозной терапии тяжелого обострения астмы. Если ранее общепринятыми принципами ее терапии являлись применение парентеральных глюкокортикостероидов (ГКС) и теофилинов, устранение дегидратации введением до 3–4 л жидкости в сутки, то в настоящее время акценты лечения сместились в сторону массивной бронхорасширяющей терапии, основу которой составляют  $\beta_2$ -агонисты короткого действия [2].

Необходимость в быстрой бронходилатации обуславливает тот факт, что бронхорасширяющие препараты, в частности  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, в настоящее время являются основой терапии обострений астмы, так как они позволяют быстро уменьшить бронхоспазм и выиграть время до того момента, когда начнут действовать противовоспалительные препараты [3, 4].

Действие  $\beta$ -агонистов наиболее эффективно при их максимальном поступлении к дистальным отделам дыхательных путей. При тяжелом обострении астмы (ТОА) этого достигнуть сложно в связи с выраженным сужением дыхательных путей и ускорением дыхательного потока, что приводит к увеличению депонирования лекарственного средства в горле и верхних дыхательных путях и может способствовать снижению эффективности терапии и развитию побочных эффектов.

Механизмы действия  $\beta_2$ -агонистов включают следующие аспекты [3, 5]:

Бронхорасширяющее действие. Оно связано со стимуляцией  $\beta_2$ -рецепторов, вызывающей активацию аденилатциклазы и, как следствие, — повышение внутриклеточного содержания циклического АМФ, активацию протеинкиназ А и G, фосфорилирование некоторых внутриклеточных белков и в конечном итоге расслабление гладкой мускулатуры бронхов и повышение бронхиальной проходимости. К механизмам бронхорасширяющего действия  $\beta_2$ -агонистов

относятся активация  $Ca^{2+}$ -зависимых мембранных  $K^+$ -каналов и регуляция нейротрансмиссии в дыхательных путях.

Снижение сосудистой проницаемости, уменьшение отека слизистой оболочки бронхов.

Усиление мукоцилиарного клиренса за счет увеличения частоты биения ресничек эпителия.

Мембраностабилизирующий эффект.

Улучшение систолической функции миокарда и снижение сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения.

Повышение глобальной силы и выносливости дыхательной мускулатуры, уменьшение проявления утомления диафрагмы.

Эффект  $\beta_2$ -агонистов развивается через 4–5 мин после ингаляции и продолжается 4–6 ч [6]. Отсутствие эффекта этих препаратов у больных с ТОА при введении их через дозированный ингалятор (ДИ) можно объяснить либо недостаточными дозами препаратов для разрешения тяжелого приступа БА, либо тем, что они не достигают своих клеток-мишеней из-за неправильной техники ингаляции. Известно, что при использовании ДИ большая часть препарата оседает в полости рта, откуда всасывается в системный кровоток и вызывает побочные эффекты. Преодолеть эти недостатки помогают спейсеры большого объема и небулайзеры, при использовании которых увеличивается фракция препарата, поступающая в дистальные отделы бронхов, и уменьшается его оседание в ротовой полости. Следовательно, несмотря на высокую дозу, вводимую через небулайзер,  $\beta_2$ -адреномиметики оказывают минимальное количество побочных эффектов. Объяснение усугубления тяжести состояния больного с позиции передозировки  $\beta_2$ -агонистов (синдром «рикошета», синдром «запертого легкого») в настоящее время признано неправомерным. Широко обсуждавшийся ранее  $\beta_2$ -блокирующий эффект метаболитов симпатомиметиков (синдром «рикошета») не был подтвержден на практике и не имеет какого-либо клинического значения [3, 7]. В некоторых работах показано, что пациенты, поступающие в стационар с ТОА, используют большие дозы  $\beta_2$ -агонистов, прежде всего фенотерола, однако при дополнительном анализе убедительных данных о том, что их применение повышает риск развития жизнеугрожающего обострения и риск смерти от астмы, не получено [8].

Парадоксальные реакции на прием  $\beta_2$ -агонистов, т. е. бронхоспастический эффект, наблюдаются очень редко. В крупном исследовании, охватившем 10 тыс. взрослых больных БА, такие реакции были отмечены

в 1% случаев [9]. Среди возможных причин таких реакций в настоящее время обсуждаются эффекты холодного аэрозоля, высокой скорости ингалируемых частиц, действие растворителей, консервантов, а не действие самих  $\beta_2$ -агонистов [10].

Таким образом, быстрое и выраженное бронхолитическое действие  $\beta_2$ -агонистов, а также внедрение в клиническую практику новых систем их доставки (небулайзеры, спейсеры большого объема) явилось причиной использования этих препаратов в качестве средств первого ряда при лечении обострений астмы. Сегодня считается, что  $\beta_2$ -агонисты показаны практически всем больным с обострением БА, независимо от использования их до госпитализации и применявшихся доз. Считается, что использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия до госпитализации не влияет на результаты терапии в стационаре.

Для неотложной терапии обострений БА используются только селективные  $\beta_2$ -агонисты. Эталонными препаратами считаются салбутамол и тербуталин, применяются и другие симпатомиметики — фенотерол, метапротеренол [4, 11]. Селективность снижается при назначении больших доз, оральном и парентеральном путях введения и на фоне гипоксии [3].

**Побочные эффекты  $\beta$ -агонистов.** Наиболее частыми побочными эффектами  $\beta_2$ -агонистов являются тахикардия, тремор, гипоксемия и гипокалиемия. Нежелательное действие фенотерола и салбутамола обычно максимально выражено после 20–40 вдохов (по 100 мкг) через дозированный ингалятор [12]. Тахикардия не служит противопоказанием для назначения симпатомиметиков, так как установлено, что при ТОО адекватная терапия  $\beta_2$ -агонистами может, наоборот, привести к снижению частоты сердечных сокращений за счет устранения бронхиальной обструкции и уменьшения работы дыхания и диспноэ [13].

Кроме тахикардии  $\beta_2$ -агонисты могут вызывать и другие сердечно-сосудистые эффекты: предсердные и желудочковые экстрасистолы, снижение и повышение АД. На фоне приема  $\beta_2$ -агонистов на ЭКГ может наблюдаться изменение интервала QT, которое является независимым фактором риска смерти из-за злокачественных желудочковых аритмий. Подобные эффекты встречаются достаточно редко. Как было продемонстрировано в одном из крупных исследований по применению больших доз  $\beta_2$ -агонистов у больных с ТОО (салбутамол до 1600 мкг и фенотерол до 3200 мкг) при помощи спейсера, лишь у 13% из 257 больных отмечались преходящие наджелудочковые экстрасистолы, а умеренное расширение интервала QT было выявлено менее чем у 5% пациентов [14].

Гипоксемия, которая наблюдается у больных с тяжелым или жизнеугрожающим обострением астмы, значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при введении  $\beta_2$ -агонистов, поэтому их назначение в случае тяжелого обострения астмы должно сопровождаться адекватной кислородотерапией [15]. При адекватной оксигенации назначение высоких кумулятивных доз  $\beta_2$ -агонистов безопасно с точки зрения воздействия на сердечно-сосудистую систему [14].

Гипокалиемия, развивающаяся при терапии  $\beta_2$ -агонистами, также способствует появлению аритмогенного эффекта этих препаратов [14]. Кроме того, она может играть важную роль в развитии слабости дыхательной мускулатуры. R. Stein et al. [16] наблюдали 89 детей с ТОО, которым проводилась терапия салбутамолом через небулайзер. Гипокалиемия была отмечена у 70% из них, однако аритмия не была зарегистрирована ни у одного больного.

Тремор является, наверное, одним из наиболее частых осложнений терапии  $\beta_2$ -агонистами. Как было показано в одном из исследований, тремор отмечался у 14% из 157 пациентов с ТОО, леченных  $\beta_2$ -агонистами, причем у больных, получавших высокие дозы салбутамола (7,5 мг через небулайзер), тремор отмечался значительно чаще (20–24%), чем у пациентов, леченных стандартными дозами препарата — 2,5 мг салбутамола (2,5–9,3%) [17].

Необходимо учитывать, что при применении  $\beta_2$ -агонистов для симптоматической терапии астмы в средних терапевтических дозах подобные эффекты практически не встречаются, а при терапии ТОО отмечаются столь редко, что не должны быть препятствием для проведения терапии  $\beta_2$ -агонистами.

**Способы доставки  $\beta$ -агонистов.** Успех терапии зависит не только от правильного выбора препарата, его дозы, но и от адекватной доставки препарата в дыхательные пути. Для лечения обострений астмы  $\beta$ -агонисты применяются преимущественно ингаляционно, хотя существуют пероральные и инъекционные формы, по эффективности уступающие ингаляционным и превосходящие их по частоте побочных эффектов. Преимущества ингаляционных лекарственных форм обусловлены быстротой развития максимального эффекта, местным характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах. Основное значение имеют  $\beta_2$ -агонисты, применяемые посредством небулайзера или с помощью ДИ со спейсером.

Оптимальным способом доставки ингаляционных препаратов является применение небулайзеров. Наибольшее распространение получили струйные (компрессорные) небулайзеры, т. е. аппараты, в которых в качестве энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, используется струя газа (воздуха или кислорода). Достоинствами ингаляционной терапии при помощи небулайзера являются возможность доставки в дыхательные пути большой дозы препарата, отсутствие необходимости в форсированных маневрах и четкой координации вдоха с высвобождением препарата, возможность включения в контур подачи кислорода, отсутствие фреона и других пропеллентов. Использование небулайзера необходимо в ситуациях, когда лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи других портативных ингаляторов или тяжесть состояния пациента и его низкая кооперация не позволяют правильно использовать портативные ингаляторы [18]. Небулайзер является наиболее удобным средством доставки аэрозольных препаратов у пожилых больных и единственным средством доставки у детей до 3 лет [19]. По дан-

ным литературы, частота применения бронхолитиков через небулайзер в Великобритании достигает 32% [20], а в США 95% врачей используют  $\beta_2$ -агонисты через небулайзер в качестве инициальной терапии обострений и 65% продолжают терапию ими каждые 20–30 мин при необходимости [21].

Больные ингалируют бронхолитики при помощи маски или загубника, в качестве рабочего газа используется воздух или, что более предпочтительно при ТОО, кислород со средним потоком 6–8 л/мин. При использовании маски больной должен дышать через рот, так как нос является хорошим фильтром, что может помешать доставке препарата в дыхательные пути.

При терапии больных с ТОО трудно рекомендовать какие-либо фиксированные дозы  $\beta_2$ -агонистов, часто терапия осуществляется эмпирически, в зависимости от тяжести состояния больного, эффективности лечения и развития побочных эффектов. При ТОО максимальный клинический эффект иногда может быть достигнут только при использовании высоких доз препаратов [19]. Использование высоких доз  $\beta_2$ -агонистов при ТОО объясняется особенностью кривой доза — ответ: чем более выражена бронхиальная обструкция, тем большая доза бронхолитика требуется для достижения максимального ответа, так как отек и воспаление слизистой дыхательных путей препятствуют поступлению препарата к рецепторам.

До настоящего времени продолжается обсуждение рекомендуемой дозы салбутамола для лечения обострений астмы. Обсуждаются как разовые дозы  $\beta_2$ -агонистов, так и частота их введения. Значительная разница в дозах  $\beta_2$ -агонистов, используемых при применении небулайзеров и ДИ, объясняется высокой потерей препаратов при небулизации: около 65% теряется во время выдоха и до 20% задерживается в «остаточном объеме» аппарата. Большинство авторов рекомендует использовать первую дозу салбутамола в количестве 2,5–5 мг, тербуталина — 10 мг [1, 22]. В то же время ряд европейских авторов рекомендует использование более высоких доз салбутамола в терапии ТОО [23]. E.R. McFadden et al. [24] сравнивали два режима назначения салбутамола: по 5,0 мг два раза с интервалом 40 мин (высокая доза) и три ингаляции по 2,5 мг (стандартная терапия). Было показано, что введение 5,0 мг салбутамола оказывает более быстрый и выраженный эффект при обострении астмы, чем стандартная терапия 2,5 мг салбутамола. Сравнивая влияние двух различных режимов терапии салбутамолом (по 2,5 и 7,5 мг каждые 20 мин в течение 1 ч) у больных с ТОО (ОФВ<sub>1</sub> менее 50%), S.L. Emerman et al. [25] не обнаружили преимуществ высокой разовой дозы салбутамола, что совпадает с данными других авторов о сопоставимой эффективности различных доз  $\beta_2$ -агонистов при терапии обострений астмы [17]. Аналогичные данные об отсутствии достоверных преимуществ по влиянию на ПСВ и длительность пребывания в отделении скорой помощи высоких (15 мг/ч) доз салбутамола перед нормальными (7,5 мг/ч) при использовании метода постоянной небулизации были получены в исследовании R. Stein et al. [16]. При этом

низкие дозы вызывают меньшее количество побочных эффектов, чем высокие дозы препаратов [17]. В то же время указывается, что низкие дозы салбутамола могут быть эффективны при менее тяжелом обострении астмы, тогда как в терапии ТОО такие дозы вряд ли являются адекватными [26].

Реакция на небулизированные бронхолитики возникает обычно в течение 10–15 мин. Если же облегчения не наступает, ПСВ сохраняется менее 50% от должного или наилучшего для больного значения, то назначают повторные ингаляции. Рекомендуется следующая схема терапии: в первый час проводят три ингаляции салбутамола по 2,5–5 мг каждые 20 мин, затем их повторяют каждый час до значимого улучшения состояния (до достижения ПСВ 60–75% от должного или наилучшего для больного значения), после чего возможно назначение препарата каждые 4–6 ч. Дозы тербуталина при использовании небулайзеров обычно в два раза выше, чем салбутамола.

Частота введения препаратов также обсуждается. Данные о сравнительной эффективности различных режимов противоречивы. Одни авторы, сравнивая почасовой режим терапии с более частым введением препарата, показали, что большая кумулятивная доза лежит в основе более выраженного повышения параметров функции внешнего дыхания [27]. В то же время другие исследователи не продемонстрировали преимуществ частого введения препарата [28].

Ингаляции салбутамола при помощи небулайзеров можно использовать не только в условиях стационара или отделения интенсивной терапии, но и на самых ранних этапах оказания неотложной помощи больным астмой: в домашних условиях, в машине скорой помощи. Исследование, проведенное в Шотландии, показало, что начальная терапия салбутамолом в дозе 5 мг через небулайзер, проводившаяся в машине скорой помощи у 131 больного с тяжелым обострением БА, оказалась эффективной у 79% из них, не было отмечено эффекта у 18%, ухудшение состояния установлено в 3% наблюдений [29].

В настоящее время обсуждаются режимы назначения ингаляционных симпатомиметиков в первые сутки терапии ТОО. В рандомизированном контролируемом исследовании P. Bradding et al. [30] сравнивали два режима назначения небулизированного салбутамола — «по потребности» и регулярное (каждые 4 ч). Было показано преимущество назначения препарата «по потребности»: снижение общей дозы салбутамола, сокращение длительности стационарного лечения и частоты развития побочных реакций. Эти данные пока не подтверждены в других работах и опровергаются результатами сравнения режима «по требованию» и метода постоянной небулизации, который является относительно новым методом ингаляционной терапии при ТОО [17, 31]. В основе метода лежит длительная, в течение нескольких часов, ингаляция раствора  $\beta_2$ -агонистов через маску небулайзера, в качестве «рабочего газа» используется кислород. Постоянная небулизация имеет преимущество перед интермиттирующей схемой: более простое выполнение ингаляции пациентом, меньший контроль со стороны медицинского персонала, меньшее число

побочных эффектов. Средние дозы сальбутамола при постоянной небулизации составляют 10–15 мг/ч. Некоторые эксперты связывают преимущества постоянной небулизации перед интермиттирующей с тем, что, обеспечивая непрерывное поступление препарата, постоянная небулизация способствует более глубокому проникновению  $\beta_2$ -агонистов в дыхательные пути и более выраженной бронходилатации [17, 32].

Метод постоянной небулизации применяется пока еще достаточно редко. Так, по данным исследований MARC (the Multicenter Airway Research Collaboration), ведущихся с 1996 г., только 6% пациентов с тяжелым обострением астмы получали  $\beta_2$ -агонисты методом постоянной небулизации [32], по другим данным, постоянную небулизацию применяют 23% из 416 опрошенных врачей. Если обратиться к медицинской литературе, то в Cochrane Review можно найти 11 исследований, в которых, основываясь на изменении ОФВ<sub>1</sub> (ПСВ), не было показано преимуществ постоянной небулизации перед интермиттирующей при лечении обострений астмы [32]. В то же время можно предположить, что эффективность различных методов небулизации зависит от тяжести обострения и развитие ТОА требует несколько иного подхода, чем терапия легкого или умеренного обострения. Возможно, что у больных с ТОА и жизнеугрожающим обострением астмы развивается снижение чувствительности  $\beta$ -рецепторов, и такие пациенты нуждаются в непрерывной стимуляции  $\beta_2$ -агонистами. Несмотря на небольшое количество исследований, в некоторых из них показано статистически достоверное преимущество постоянной небулизации перед интермиттирующей у больных с ТОА при отсутствии значительных различий у пациентов с легким и среднетяжелым обострением [33]. В то же время имеется ряд работ, в которых не было получено достоверных различий по клинической эффективности, динамике ПСВ и безопасности постоянной и интермиттирующей схем небулизации у больных (детей и взрослых) с умеренным и тяжелым обострением астмы [34].

Смена небулайзера на другое средство доставки препарата (дозированный или порошковый ингалятор), которым пациент пользуется дома, должна проводиться в условиях стационара. Обычно такой переход осуществляют, когда ПСВ больного достигает 75% от должного или наилучшего для больного значения и когда суточная вариабельность ПСВ станет меньше 25% [26].

В настоящее время в ряде нормативных документов по терапии ТОА использование  $\beta_2$ -агонистов при помощи небулайзера считается обязательным. В то же время активно обсуждается вопрос о возможности назначения бронхолитиков при помощи комбинации ДИ-спейсер [35]. Предпочтение отдается спейсерам большого объема, около 750 мл, оснащенным однонаправленным клапаном вдоха (Volumatic), хотя продемонстрирована возможность использования спейсеров других модификаций. Так, в работе Н.Ж. Zar et al. [36] показана сопоставимая с обычным спейсером эффективность применения  $\beta_2$ -агонистов с помощью 500-миллилитровой пластиковой бутылки у детей с умеренным и тяжелым обострением астмы. Досто-

инствами спейсеров как средства доставки лекарственных препаратов является отсутствие необходимости в четкой координации вдоха и высвобождения вещества, т. е. достаточно простая ингаляционная техника, а также осаждение крупных нереспираторных частиц на стенках спейсера, а не в ротовой полости. Основа правильной ингаляционной техники применения спейсера — в использовании одиночных высвобождений препарата на фоне глубокого дыхания через мундштук спейсера. Проведенные исследования показали сопоставимую депозицию препарата в легких при использовании ДИ и небулайзера (приблизительно от 1 до 11%), однако они проводились не у пациентов с ТОА.

В большинстве исследований было установлено, что при обострении астмы, в том числе и при ТОА, эффективность  $\beta_2$ -агонистов при помощи комбинации ДИ-спейсер не ниже, а порой и выше, чем при использовании небулайзера, как у детей, так и у взрослых [37 и др.]. К преимуществам применения ДИ-спейсера помимо простой техники использования относятся снижение общей дозы  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с небулайзерной терапией примерно в 2,5–6 раз (в зависимости от типа небулайзера), меньшее количество побочных эффектов, более быстрый бронходилатирующий ответ, снижение длительности пребывания в стационаре, легкость обработки и значительный экономический эффект. Пользоваться ДИ и спейсером как средствами доставки при обострении астмы могут люди разных возрастов, в том числе пожилые люди и дети. В мета-анализе 16 рандомизированных исследований, включавших 1061 больного с обострением БА, в том числе и с ТОА, было показано, что оба метода доставки аэрозоля обладают равной эффективностью по снижению риска госпитализации больных БА (как детей, так и взрослых) и по влиянию на показатели ПСВ и ОФВ<sub>1</sub> [38]. Однако в исследовании не были включены пациенты с жизнеугрожающей астмой, что не позволяет экстраполировать результаты работы на эту группу больных.

В литературе имеются указания о том, что однократная доза сальбутамола при использовании ДИ со спейсером 400 мкг сопоставима с 2,5 мг сальбутамола через спейсер [22]. В настоящее время отсутствует единая схема применения  $\beta_2$ -агонистов при помощи ДИ-спейсера. Одни авторы рекомендуют использовать по 400 мкг сальбутамола каждые 30 мин первые 3 ч, а затем ежечасно последующие 3 ч (3600 мкг), другие применяли 400 мкг сальбутамола каждые 10 мин до достижения общей дозы 7200 мкг в течение первых 3 ч [37]. Сравнивая безопасность и эффективность двух схем терапии с использованием 400 мкг и 600 мкг сальбутамола с 10-минутным интервалом, авторы продемонстрировали, что увеличение дозы сальбутамола в 1,5 раза не приводит к дополнительному повышению бронхолитического эффекта, но вызывает значительно большее количество побочных эффектов. В исследовании J.P. Karpel et al. проводилось сравнение трех схем терапии сальбутамолом с использованием ДИ и спейсера: введение 600 мкг сальбутамола каждые 30, 60 и 120 мин соответственно. Было продемонстрировано, что наиболее оптимально при-

менение салбутамола по 600 мкг каждые 60 мин, однако в случае отсутствия достаточного эффекта через 15 мин после первой ингаляции (прирост  $ОФВ_1$  менее 15% от исходного) более эффективно использование препарата с 30-минутным интервалом [39].

Одной из проблем, препятствующих более широкому использованию комбинации ДИ-спейсер в терапии обострений астмы, является то, что большинство пациентов безуспешно использует ДИ при обострении астмы до обращения за экстренной медицинской помощью. И ситуация, когда врачи вновь применяют метод лечения, который до этого не приносил облегчения, может снизить комплаентность. Однако каких-либо исследований, подтверждающих эту гипотезу, не проводилось. Еще одной проблемой представляется необходимость обучения пациентов технике (хоть и достаточно простой) использования ДИ-спейсера, что требует затрат времени персонала и затрудняется тяжелым состоянием больного при поступлении. Решением этих проблем могло бы стать более широкое внедрение программ обучения пациентов основам поведения при обострении БА, технике использования различных способов доставки лекарственных препаратов.

Таким образом, выбор метода ингаляционной терапии зависит от ответа пациента на проводимую терапию, индивидуального предпочтения врача и экономической ситуации. Рекомендуемой тактикой является применение 2,5–5 мг салбутамола через небулайзер или 400–800 мкг через ДИ-спейсер каждые 10–20 мин. Частота повторений зависит от индивидуальной реакции пациентов. Необходимо иметь в виду, что в большинстве проводимых исследований сравнительной эффективности  $\beta_2$ -агонистов, поставляемых через небулайзер и ДИ-спейсер, использовалась интермиттирующая небулизация. Вопрос о сравнительной эффективности постоянной небулизации и комбинации ДИ-спейсер требует дальнейшего изучения. В настоящее время имеется одно исследование, проведенное в Окленде, в котором продемонстрирована сопоставимая эффективность обоих методов доставки.

Если обратиться к базе данных MARC, то из 4000 пациентов в США и Канаде, поступавших в отделения экстренной помощи, ни один не получал внутривенные  $\beta$ -агонисты [32]. Одной из причин этого является тот факт, что форма салбутамола для внутривенного введения не зарегистрирована в США, что и ограничивает возможность его применения. В то же время другие парентеральные формы салбутамола (для подкожного и внутримышечного использования) применялись лишь у 4% пациентов, обратившихся за экстренной медицинской помощью. Данные отечественной литературы о частоте использования  $\beta_2$ -агонистов при ТОА проанализировать сложно, так как до последнего времени применение ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов при обострениях астмы ограничивалось в связи с возможностью развития побочных эффектов.

Сегодня считается доказанным, что ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты при ТОА предпочтительнее, чем внутривенные формы этих препаратов. Данные «до-

казательной медицины» о сравнительной эффективности двух способов применения препарата разноречивы. Так, в трех из пяти рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность внутривенных  $\beta$ -агонистов при обострении астмы на основании динамики ПСВ на 60-й минуте, не было выявлено достоверных преимуществ парентерального пути введения перед ингаляционным [26]. В то же время преимущество ингаляционного пути доставки перед внутривенным было продемонстрировано как минимум в двух крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях [13, 41]. Во всех исследованиях показано, что частота побочных эффектов выше при внутривенной терапии. Таким образом, в литературе отсутствуют достоверные данные о преимуществе внутривенного пути введения  $\beta$ -агонистов перед ингаляционным, что наряду со значительно большей частотой побочных эффектов определяет ингаляционный путь введения как более предпочтительный при обострении астмы.

Несмотря на то что группа экспертов EPR-2 не рекомендует внутривенного использования  $\beta$ -агонистов, ряд руководств по ведению больных с ТОА допускает их применение [22, 32 и др.]. Эти рекомендации касаются прежде всего больных, не отвечающих на ингаляционные бронхолитики, у которых внутривенные введения могут оказать значительный положительный эффект. Предпосылкой к этому служит возможность доставки  $\beta_2$ -агонистов системным кровотоком к более дистальным отделам дыхательных путей, в которые ингаляционный препарат не может попасть из-за выраженной бронхообструкции и закупорки бронхов вязким, густым секретом.

Подкожное введение  $\beta_2$ -агонистов показано в ситуациях, когда развитие ТОА является составной частью системной аллергической реакции; отсутствует эффект или невозможно проводить ингаляционную терапию [22]. В качестве препарата для подкожного введения используется эпинефрин (адреналин) в дозе 0,3 мг, повторные инъекции проводят в зависимости от выраженности бронхолитического ответа или развития побочных реакций с интервалами 20 мин в первый час и в последующем через 4–6 ч. Учитывая, что адреналин — это неселективный препарат, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (синусовая тахикардия, экстрасистолия, предсердные аритмии) при его использовании значительно повышен, поэтому его обычно рекомендуют больным не старше 40 лет и без сердечных заболеваний в анамнезе.

Таким образом, применение парентеральных симпатомиметиков показано небольшой группе пациентов с ТОА, не отвечающих на ингаляционные препараты. Для внутривенного введения рекомендуется медленная инфузия 0,5 мг (или 4–8 мкг/мин, максимальная доза 25 мкг/мин) салбутамола в течение 1 ч [41].

Таким образом, подводя итог рассмотрению данных о применении  $\beta$ -агонистов короткого действия при обострении астмы, можно сделать следующие выводы:

$\beta_2$ -агонисты короткого действия следует считать препаратами первой линии для лечения обострения

астмы в условиях скорой помощи и стационара;

при обострении астмы применение спейсера большого объема является эффективной альтернативой применению небулайзера;

постоянная небулизация может оказаться эффективнее интермиттирующей в случаях тяжелого и жизнеугрожающего обострения астмы;

внутривенное введение бронхолитиков не следует применять вместо ингаляций  $\beta_2$ -агонистов при

лечении обострения астмы, так как ингаляции  $\beta$ -агонистов более эффективны, чем их парентеральное введение;

парентеральный (внутривенно или подкожно) путь введения  $\beta$ -агонистов при развитии тяжелого и жизнеугрожающего обострения астмы показан прежде всего при отсутствии эффекта от ингаляционной терапии  $\beta_2$ -агонистами, а также в тех случаях, когда развитие ТОА является составной частью системной аллергической реакции.

Литература

1. Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evaluation of asthma in the United States // N. Engl. J. Med.— 1992; 326: 862–866.
2. Aubier M. Drugs for asthmatic crisis // Rev. Prat.— 1992; 42: 2452–2456.
3. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы // РМЖ.— 2000.— № 4.— С. 166–173.
4. Teeter J.G. Bronchodilator therapy in status asthmaticus // Chest.— 1999; 115: 911–912.
5. Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Современная диагностика и терапия обострений бронхиальной астмы // Скорая мед. пом.— 2000.— № 3.— С. 6–15.
6. Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995; 156: 836–860.
7. Цой А.Н., Архипов В.В. Вопросы клинической фармакологии  $\beta_2$ -адреностимуляторов // РМЖ.— 2001.— № 21.— С. 930–933.
8. Are asthma Medications and Management Related to deaths from asthma? / M.J. Abramson, M.J. Bailey, F.J. Couper et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2001; 163: 12–18.
9. Ayres J.G., Benincasa C. Acute bronchoconstriction following the use of metered-dose inhalers in adult asthmatics // Thorax.— 1984; 49: 402–403.
10. Preservatives in nebulizer solutions: risks without benefit / R. Beasley, D. Fishwick, J.F. Miles, L. Hendeles // Pharmacotherapy.— 1998; 18: 130–139.
11. Бронхиальная астма: Руковод. для врачей России (формулярная система) / А.Г. Чучалин, Б.Л. Медников, А.С. Белевский и др. // Пульмонолог. (прил.).— 1999.— С. 40.
12. Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология современных стимуляторов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов // Клин. фармакол. и терапия.— 2000.— № 5.— С. 40–47.
13. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with aminophylline in severe acute asthma // Eur. Respir. J.— 1990; 3: 163–70.
14. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma / M. Newhouse, K. Chapman, A. McCallum et al. // Chest.— 1996; 110: 595–603.
15. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients / J. Burggraaf, R.G.J. Westendorp, J.C.C.M. Veen et al. // Thorax.— 2001; 56: 567–569.
16. Severe acute asthma in a pediatric intensive care unit: 6 years experience / R. Stein, G.J. Canny, D.J. Bohn et al. // Pediatrics.— 1989; 83: 1023–1028.
17. Continuous vs. intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults / M. Shrestha, K. Bidadi, S. Gourlay, J. Hayes // Chest.— 1996; 110: 42–47.
18. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment // Thorax.— 1997; 52 (suppl. 2): 25–30.
19. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме // Астма-ru.— 2001.— С. 15–20.
20. How general practitioners manage acute asthma attacks / R. Neville, G. Hoskins, B. Smith, R.A. Clark // Thorax.— 1997; 52: 153–156.
21. Asthma care practices in Chicago-area emergency departments / M. McDermott, E.N. Grant, K. Turner-Roan et al. // Chest.— 1999; 116: 167S–173S.
22. Levy B.D., Kitch B., Fanta C.H. Medical and ventilatory management of status asthmaticus // Intensive Care Med.— 1998; 24: 105–117.
23. Rodrigo C., Rodrigo G. Treatment of acute asthma: administration of high doses of salbutamol and ipratropium bromide delivered by metered dose inhaler with a spacer (Volumatic) // Am. J. Respir. Crit.— 1996; 53: A60.
24. Comparison of two dosage regimens of albuterol in acute asthma / E.R. McFadden, L. Strauss, R. Hejal et al. // Am. J. Med.— 1998; 105: 12–17.
25. Emerman C.L., Cydulka R.K., McFadden E.R. Comparison of 2,5 vs. 7,5 mg of inhaled albuterol in the treatment of acute asthma // Chest.— 1999; 115: 92–96.
26. Ward M.J. Nebulizers for asthma // Thorax.— 1997; 52 (suppl. 2): S45–S48.
27. Frequency of inhaled metaproterenol in the treatment of acute asthma exacerbation / M. Nelson, A. Hofstadter, J. Parker et al. // Ann. Emerg. Med.— 1990; 19: 21–25.
28. McDermott M. Comparison of two dosing regimes of b-adrenergics in acute asthma // Proc. Frst. Natl. Conf. Asthma Management.— 1992: 55.
29. Effectiveness of nebulised salbutamol administered in ambulances to patients with severe acute asthma / R.J. Ferguson, C.M. Stewart, C.G. Wathen et al. // Thorax.— 1995; 50: 81–82.
30. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma / P. Bradding, I. Rushby, J. Scullion, M.D.L. Morgan // Eur. Respir. J.— 1999; 13: 290–294.
31. Stein J.C., Levitt M.A. A randomized controlled trial of normal versus high-dose albuterol via continuous nebulization in patients with acute bronchospasm // Ac. Emerg. Med.— 2001; 8: 532.
32. Therapeutic controversies in severe acute asthma / M.A. Gibbs, C.A.Jr. Camargo, B.H. Rowe et al. // Ibid.— 2000; 7: 800–815.
33. Continuous versus intermittent albuterol nebulisation in the treatment of acute asthma / R.Y. Lin, D. Sauter, T. Newman et al. // Ibid.— 1993; 22: 1847 – 1853.
34. Khine H., Fuchs S.M., Saville A.L. Continuous vs. Intermittent nebulized albuterol for emergency department

- management of asthma // Acad. Emerg. Med.— 1996; 3: 1019–1024.
35. *FitzGerald M.* Acute asthma // BMJ.— 2001; 323: 841–845.
36. Home made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomized trial / H. J. Zar, G. Brown, H. Donson et al. // Lancet.— 1999; 354: 979–982.
37. *Rodrigo C., Rodrigo G.* Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus hand-held nebulizer // Am. J. Emerg. Med.— 1998; 16: 637–642.
38. *Cates C., Rowe B.H.* Holding chambers versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma // The Cochrane Library, 2000: Issue 3.
39. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? / J.P. Karpel, T.K. Aldrich, D.J. Prezant et al. // Chest.— 1997; 112: 348–356.
40. *Levitt M.A., Gambrioli E.F., Fink J.B.* Comparative trial of continuous nebulisation versus metered-dose inhaler in the treatment of acute bronchospasm // Ann. Emerg. Med.— 1995; 26: 273–277.
41. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study / S. Salmeron, L. Brochard, H. Mal et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994; 149: 1466–1470.

Поступила 25.11.2004

#### ADMINISTRATION OF SYMPATHOMIMETICS IN EXACERBATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA

N.A. Karoli, A.P. Rebrov

#### S u m m a r y

Contemporary views on the changes of sympathomimetics and various methods of their administration in exacerbations of bronchial asthma are presented.