Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

РЕФЕРАТ

на тему:

Острая астма у взрослых

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к.м.н., доцент

Пенза

2008

План

Введение

1. Классификация
2. Патофизиология
3. Патоморфология
4. Клинические проявления
5. Астма и беременность
6. Оценка тяжести астматического приступа
7. Лечение острой астмы

Литература

ВВЕДЕНИЕ

Астма — это часто встречающееся хроническое заболевание; в США ею страдают почти 9 млн. человек. Хотя заболевание чаще наблюдается у детей и молодых взрослых, его симптомы могут появиться в любом возрасте. Астма, возникающая в детстве, нередко исчезает с возрастом; заболевание же, начинающееся у взрослых, обычно сохраняется и имеет упорное течение. Несмотря на хронический характер, клиническое течение заболевания весьма вариабельно; только у меньшинства больных регистрируется инвалидизация.

Хотя астму очень трудно определить кратко, изложение ряда ключевых концепций помогает пониманию сути этого заболевания. Бронхиальная астма в отличие от других обструктивных заболеваний легких определяется скорее с патофизиологических, нежели анатомических или клинических позиций. Она характеризуется обратимой обструкцией воздушного потока, которая связана с состоянием повышенной реактивности трахеобронхиального дерева в отношении множества различных раздражителей (но действующих на нормальный организм). Именно это состояние повышенной реактивности, проявляю­щееся широко распространенным бронхоспазмом, отражает состояние бронхиальной гиперреактивности; данная концепция будет обсуждаться позднее. Бронхоспазм, характерный для приступа острой астмы, имеет, как правило, обратимый характер; он проходит спонтанно или в результате лечения (через несколько минут или часов).

В пределах спектра хронических обструктивных заболеваний легких астма может существовать в относительно чистой форме или сосуществует с хроническим бронхитом, эмфиземой легких и бронхоэктазами в самых различных комбинациях. В любом случае в качестве основных жалоб больных отмечаются одышка, кашель и свистящее дыхание. Характер обструкции воздушного потока значительно варьирует в зависимости от частоты астматических приступов и состояния дыхательных путей между острыми эпизодами. Астма может возникнуть спорадически или же проявляется как хроническая обструкция дыхательных путей с эпизодами обострения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Различные формы астмы традиционно классифицируются как "внешние" или "внутренние". Так называемая внешняя астма, имеющая аллергическое или иммунологическое происхождение, часто наблюдается у атопических индивидуумов. Под атопией понимают генетическую предрасположенность к немедленной реакции (с образованием волдыря крапивницы или появлением гиперемии) на кожные тесты с различными антигенами, на которые нормальный индивидуум не реагирует. Атопические больные обычно довольно молоды, нередко с анамнезом аллергических ринитов и повышенным сывороточным уровнем IgE. Так называемая внутренняя астма имеет место там, где не удается идентифицировать внешние причинные факторы. Такие больные, как правило, значительно старше, они не атопичны; их заболевание чаще имеет хроническое течение.

Эта старая классификация сегодня утратила прежнее значение, так как концепция заболевания вышла далеко за рамки упрощенного дихотомического деления астмы. Более глубокое понимание сложных механизмов бронхоспазма позволяет рассматривать астму как состояние бронхиальной гиперреактивности с множеством потенциальных "триггеров" (табл. 1). Иммунологический ответ (аллергическая реакция I типа, или немедленная гиперсенситивность), опосредованный IgE, является лишь одним из триггеров, который может иметь место у атопического индивидуума (как классическая "внешняя" астма), а также у неатопичесних больных.

Кроме того, в исследованиях, проведенных в последние годы, установлено огромное (и все возрастающее) количество агентов, вызывающих астму либо посредством иммунологических механизмов, либо путем прямого раздражающего действия. Профессиональная астма оказалась значительной нозологической единицей. Фактически установлено, что у 5—10 % лиц, страдающих астмой (атопической и неатопической), имеются существенные триггеры на производстве (или каком-либо другом рабочем месте).

Ввиду многообразия форм профессиональной астмы точная диагностика заболевания может вызывать определенные трудности: реакция на раздражитель может быть немедленной или отсроченной на 4—6 часов после экспозиции, а иногда и повторяющейся через каждые 24 часа (часто по утрам).

1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Быстро проходящая обструкция воздушного потока, которая характерна для астмы, обусловлена главным образом сокращением гладкой мускулатуры бронхов. Однако, помимо аномалий контроля гладкой мускулатуры дыхательных путей, астматический приступ часто сопровождается гиперсекрецией бронхиальной слизи и воспалительными изменениями в бронхиальной стенке; оба процесса приводят к отеку слизистой оболочки бронхов. Таким образом, увеличение сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях, которое наблюдается у астматика, обычно предполагает трехкомпонентный ответ. В то время как основные терапевтические мероприятия обычно бывают направлены на фармакологическое воздействие на гладкие мышцы дыхательных путей, важно не забывать и о физиологическом ухудшении, вызываемом гиперпродукцией слизи и отеком слизистой оболочки. Спазм бронхиальных мышц может быть ликвидирован в течение нескольких минут, обструкция же воздушного потока вследствие закупорки слизистой пробкой и воспалительных изменений в бронхиальной стенке не устраняется в течение многих дней или недель. Клиницист должен понимать, что отсутствие быстрого терапевтического эффекта при остром астматическом приступе четко свидетельствует об участии всех трех вышеназванных механизмов.

Таблица 1. Провоцирование астматической реакции (триггеры)

1. Иммунологическая реакция (воздействие антигена при высвобождении медиатора)
2. Вирусные респираторные инфекции (верхних и нижних дыхательных путей)
3. Изменения температуры и влажности (особенно холодный воздух)
4. Сильные запахи (парфюмерия и др.)
5. Поллютанты, пыль, дым и другие раздражители (включая производственную пыль)
6. Некоторые лекарственные препараты и химические агенты: нестероидные противовоспалительные препараты, тартразиновые красители (желтая краска № 5), сульфирующие агенты, бета-адренергические блокаторы)
7. Синуситы
8. Физическое перенапряжение
9. Сильные переживания, смех, кашель
10. Глубокий вдох или форсированный выдох
11. Гастроэзофагеальный рефлюкс

Кроме того, следует помнить, что закупорка мелких бронхов слизистыми пробками может привести к образованию ателектазов, инфекционному бронхиту и пневмониту с последующим ухудшением газообмена. Синдромы аллергического бронхо-пульмонального аспергиллеза и мукоидной закупорки бронхов свидетельствуют о потенциальных осложнениях, связанных с гиперсекрецией слизи и ухудшением мукоцилиарного клиренса, которые наблюдаются у некоторых астматиков.

Бронхиальная гиперреактивность

Сущностью астматического состояния является бронхиальная гиперреактивность — чрезвычайная чувствительность дыхательных путей к многочисленным раздражителям (физиологическим, химическим и фармакологическим); она приводит к большей степени бронхоконстрикции, чем это наблюдается у нормальных индивидуумов. Таким образом, бронхиальная гиперреактивность у астматиков является резко увеличенной ответной реакцией — крайней раздражимостью гладкой мускулатуры дыхательных путей по отношению к таким стимулам, как физическая нагрузка, холодный воздух, пыль, раздражающие вещества во вдыхаемом воздухе (дым, атмосферные поллютанты), вдыхаемые антигены, гистамин, серотонин, брадикинин и различные холинергические агонисты.

И хотя причина бронхиальной гиперреактивности не совсем ясна, для ее объяснения предложено немало теорий (табл. 2). Во всяком случае, необходимо выяснить роль вегетативной нервной системы в регулировании состояния гладкой мускулатуры дыхательных путей, так как именно эти взаимоотношения важны для разработки рациональных фармакологиче­ских подходов при купировании приступов острой астмы.

Парасимпатическая нервная система (ПСНС) имеет многочисленные вагусные эфферентные волокна, оканчивающиеся в гладкой мускулатуре дыхательных путей. Стимуляция блуждающего нерва (вагуса) приводит к высвобождению ацетилхолина на постганглионарных нервных окончаниях, что вызывает бронхоспазм. В нормальных условиях отмечается некоторое преобладание влияния ПСНС главным образом в крупных, центральных двигательных путях (дыхательные пути основной резистентности). Эта тоническая холинергическая активность обусловливает исходный тонус гладкой мускулатуры бронхов, который при угасании вызывает расширение бронхов. Сильные эмоции могут приводить к значительной нервной импульсации, исходящей из ЦНС и направленной на гладкую мускулатуру дыхательных путей (проходя по вагусным эфферентным путям), в результате чего возникает бронхоспазм. Кроме того, парасимпатическая стимуляция в эфферентном колене рефлекторной бронхоконстрикции возможна вследствие поступления афферентной стимуляции, исходящей из назофаринкса, гортани, трахеи и других дыхательных путей. Субэпителиальные возбудимые рецепторы вышеуказанной локализации могут стимулироваться механическим давлением, пылью, химическими раздражителями и некоторыми препаратами. Повреждение эпителия дыхательных путей развивает тесные межклеточные соединения, увеличивает экспозицию субэпителиальных возбудимых рецепторов и тучных клеток и сенсибилизирует рецепторы. Повышенная проницаемость дыхательных путей считается одним из возможных механизмов бронхиальной гиперреактивности.

Таблица 2. Постулируемые механизмы бронхиальной гиперреактивности при астме

1. Уменьшение базального калибра дыхательных путей Патологические изменения в гладких мышцах бронхов (гипертрофия, гиперплазия)
2. Увеличение количества тучных клеток Увеличение синтеза медиаторов Снижение порога чувствительности рецепторов Повреждение эпителиальных клеток дыхательных путей (облегчение доступа раздражающего агента к субэпителиальным возбудимым рецепторам)
3. Изменения или дисбаланс в регуляции вегетативной нервной системы:
   * Возросшая парасимпатическая активность
   * Сниженная бета-адренергическая реактивность
   * Повышенная альфа-адренергическая реактивность
   * Сниженная реактивность неадренергической (пуринергической) ингибиторной системы

По сравнению с ПСНС симпатическая нервная система (СНС) весьма негусто иннервирует гладкую мускулатуру дыхательных путей, ограничиваясь мелкими дыхательными путями. Роль СНС в поддержании тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей представляется незначительной. Ее прямое влияние гораздо слабее, чем воздействие циркулирующих катехоламинов. Бета-адренергическая стимуляция вызывает расширение бронхов на периферии легких в большей степени, чем в центральных дыхательных путях, тогда как альфа-адренергическая стимуляция может вызывать бронхоконстрикцию.

Недавно был открыт третий компонент вегетативной нервной системы. Эти нервные волокна предположительно проходят к дыхательным путям вместе с веточками блуждающего нерва, но трансмиттер(ы) пока не удалось идентифицировать. Эта неадренергическая (пуринергическая) ингибиторная система не допускает констрикции гладкой мускулатуры бронхов, вероятно, являясь антагонистом парасимпатической нервной системы.

Механизмы бронхоспазма

Физиологические реакции в клетках-мишенях у астматиков (бронхиальные гладкомышечные клетки, тучные клетки, секреторные клетки слизистых желез, клетки блуждающего нерва и воспалительные клетки) являются кальцийзависимыми, т. е. активизация этих клеток требует мобилизации свободных ионов кальция с их трансмембранным передвижением по направлению к межклеточному цитоплазматическому матриксу. Независимо от инициирующего стимула оказывается, что ток ионов кальция представляет конечный общий путь для клеточного ответа.

Факторы, способные запустить астматическую реакцию, весьма многочисленны (см. табл. 1), известных же механизмов бронхоспазма сравнительно немного. Наиболее известным из них (но отнюдь не превалирующим) является иммунологическая реакция. В реакции немедленной гиперсенситивности (I тип аллергической реакции) принимают участие IgE-антитела, прикрепленные к поверхности многочисленных тучных клеток (рассеянных по пучкам гладкой мускулатуры, в подслизистом слое дыхательных путей и в прилегающих к этому слою железах). При экспозиции специфического антигена возникает бивалентная перекрестная реакция, что приводит к дегрануляции тучных клеток. Высвобождаются уже сформированные ме­диаторы (гистамин, эозинофильные хемотаксические факторы анафилаксии, нейтрофильные хемотаксические факторы, серотонин и др.); другие же медиаторы быстро синтезируются и затем высвобождаются (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, фактор, активирующий тромбоциты). Медиаторы действуют непосредственно на гладкую мускулатуру дыхательных путей, вызывая бронхоконстрикцию. Кроме того, усугубляя воспаление и увеличивая сосудистую проницаемость, медиаторы могут вызвать отек слизистой оболочки и, следовательно, еще большую обструкцию воздушного потока. Они могут также усиливать бронхоспазм непрямым путем, стимулируя субэпителиальные возбудимые рецепторы и создавая опосредованный вагусом рефлекторный ответ.

Вегетативная нервная система может непосредственно вызывать сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Холинергический невральный выход (из центральной нервной системы или как часть рефлекторного ответа возбудимых рецепторов) вызывает бронхоконстрикцию. Бронхоспазм может быть и результатом дисбаланса в регуляции вегетативной нервной системы (ослабление бета-адренергической стимуляции, усиление альфа-адренергической стимуляции или уменьшение пуринергической стимуляции).

Сравнительно недавно был выяснен механизм бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой. Гипервентиляция большими объемами холодного, сухого воздуха способствует охлаждению дыхательных путей, что и запускает бронхоспастическую реакцию. Вызываемая физической нагрузкой потеря тепла слизистой оболочкой дыхательных путей, по-видимому, способствует высвобождению медиаторов, поскольку ответ (бронхоспазм) наиболее воспроизводимо блокируется предварительным введением динатрия-хромогликата, ингибитора дегрануляции тучных клеток.

Таблица 3. Патофизиологические последствия обструкции воздушного потока

1. Повышение сопротивляемости дыхательных путей Снижение максимальной скорости потока на выдохе Задержка воздуха в легких Повышение давления в дыхательных путях
2. Баротравма
3. Неблагоприятные гемодинамические эффекты
4. Дисбаланс в системе вентиляция — перфузия
5. Гипоксемия
6. Гиперкарбия
7. Увеличенная работа дыхания
8. Парадоксальный пульс
9. Утомление дыхательных мышц при вентиляторной недостаточности

У некоторых астматиков бронхоконстрикция может быть вызвана медикаментами, ингибируюшими циклооксигеназу (например, ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами). Предполагаемый здесь механизм включает изменение метаболизма арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути с образованием большего количества лейкотриенов. Лейкотриены (некогда известные как медленно реагирующая субстанция анафилаксии) включает в себя целую группу взаимосвязанных соединений, являющихся мощными бронхоконстрикторами.

Последствия обструкции дыхательных путей

Патофизиологические последствия обструкции воздушного потока перечислены в табл. 3. Начальной аномалией является повышение сопротивления в дыхательных путях, что обусловлено сочетанием бронхоконстрикции, отека слизистой оболочки и гиперсекреции слизи. Эти состояния приводят к снижению максимальной скорости воздушного потока на выдохе, что лучше всего определяется при объективной оценке легочной функции (измерение дыхательных объемов).

С прогрессированием нарушения экспираторной фазы вентиляции выдыхается неполный дыхательный объем и воздух задерживается в легких.

Этот процесс, отражающийся увеличением остаточного объема и функциональной остаточной емкости легких, оказывает как положительное, так и отрицательное влияние на легочную механику. Задержка (накопление) воздуха в легких имеет тенденцию к поддержанию дыхательных путей в проходимом состоянии за счет предельного воздействия на них, что снижает их сопротивляемость. Однако увеличение остаточного объема способствует расположению диафрагмы в механически невыгодной позиции и (для всех дыхательных мышц) увеличивает эластическую работу дыхания.

Повышение сопротивляемости дыхательных путей в сочетании с задержкой воздуха вызывает увеличение давления в дыхательных путях, что может привести к баротравме (развитие подкожной эмфиземы, пневмомедиастинума или пневмоторакса) и нарушению сердечной деятельности посредством ряда механизмов. Острый астматический приступ также обусловливает неравномерное распределение вентиляции, что в свою очередь приводит к вентиляционно-перфузионному дисбалансу. В то время как гиперкарбия наблюдается лишь в крайне тяжелых случаях, гипоксемия встречается довольно часто. Усугубление гипоксемии, как было показано, происходит на ранних стадиях лечения острой астмы; этот эффект связывают с вазоактивной природой бета-адренергических бронходилататоров (способст­вующих увеличению перфузии плохо вентилируемых участков легких).

Поскольку большинство астматиков на начальном этапе лечения получают дополнительный кислород, описанное выше последствие не является клинически значимым.

Во время острых приступов астмы сочетание повышенной резистентности дыхательных путей, повышенной респираторной возбудимости и задержки воздуха в легких создает повышенную нагрузку для дыхательных мышц. Усиленные сокращения этих мышц (во время вдоха и, по неизвестным причинам, во время выдоха) и увеличенная в целом работа дыхания способствуют появлению у больного ощущения диспноэ. Теперь уже хорошо известно, что дыхательные мышцы могут утомляться. Когда энергетическое снабжение этих мышц снижается и не соответствует их потребностям, возникает молочнокислый ацидоз с последующим выраженным расстройством вентиляции. Когда основные дыхательные мышцы, правая и левая диафрагма, начинают уставать, дополнительные дыхательные мышцы принимают на себя большую часть работы. Сокращение грудино-ключично-сосцевидных мышц (добавочные мышцы шеи) тесно коррелирует с тяжестью астмы и обычно не наблюдается до тех пор, пока FEV, не упадет ниже 1,0 л.

С тяжелой астмой ассоциируется парадоксальный пульс (> 20 мм рт.ст.). Для его объяснения был предложен двойственный механизм, связанный с чрезмерными колебаниями отрицательного внутригрудного давления. Во время усиленной работы дыхания избыточное отрицательное внугригрудное давление увеличивает постнагрузку левого желудочка и ускоряет венозный возврат к правому сердцу, сдвигая межжелудочковую перегородку и еще больше нарушая выброс крови из левого желудочка. Суммарным эффектом является временное снижение минутного объема и систолического артериального давления.

1. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Точное патоморфологическое описание изменений в легких при астме затруднено из-за отсутствия окончательного определения так называемой чистой астмы. Слизистые пробки в дыхательных путях являются частой находкой; они почти обязательно присутствуют при фатальной астме. В этой слизи обнаруживают большое количество эозинофилов и клетки распадающегося эпителия слизистой оболочки. Кроме того, слизь может содержать другие характерные элементы: кристаллы Шарко — Лейдена (кристаллические структуры, представляющие собой соединенные вместе свободные гранулы эозинофилов), тельца Креола (большие компактные скопления распадающихся эпителиальных клеток слизистой оболочки) и спирали Куршмана (бронхиолярные слепки компонентов слизи). Стенка бронхов демонстрирует отек слизистой оболочки, утолщение базальной мембраны, наличие эозинофильного воспалительного инфильтрата под слизистой оболочкой, гипертрофию гладких мышц и гипертензию слизистых желез и бокаловидных клеток. В легочной паренхиме могут обнаруживаться участки ателектазов, возникших вследствие образования слизистых пробок, но деструктивные изменения отсутствуют.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хотя точно определить бронхиальную астму с учетом всего многообразия ее клинических проявлений весьма непросто, врач отделения неотложной помощи легко распознает тяжелый астматический приступ. Диагноз астмы можно поставить с уверенностью в том случае, когда определяются ключевые элементы базовых данных и исключаются другие состояния, способные имитировать острую астму (табл. 4). С практической точки зрения, однако, проведение строгого различия между различными обструктивными заболеваниями легких не столь уж важно, поскольку неотложная помощь при них одинакова: она должна быть направлена на вполне обратимые (т. е. нормализуемые) компоненты.

Таблица 4. Заболевания, имитирующие бронхиальную астму

1. Застойная сердечная недостаточность ("сердечная астма")
2. Обструкция верхних дыхательных путей
3. Аспирация инородных тел или желудочного содержимого
4. Бронхогенный рак с эндобронхиальной обструкцией
5. Метастатическая карцинома с лимфогенным метастазированием
6. Саркоидоз с эндобронхиальной обструкцией
7. Дисфункция голосовых связок
8. Множественная эмболия в легкие (редко)

Анамнез

Большинство астматиков склонны рассказывать о своем забо­левании с самого начала, но многие больные этого не делают. Больной жалуется на прогрессирующую одышку, стеснение в груди, шумное (свистящее) дыхание и кашель. Жалоба на упорный кашель часто бывает основной; это уводит мысль врача от предположения о наличии обструкции воздушному потоку и обусловливает несвоевременное распознавание астматического состояния. Длительность острой симптоматики очень важна, так как эпизоды приступа, которые продолжаются более нескольких дней, скорее всего, связаны со значительным отеком слизистой оболочки и образованием слизистых пробок — факторов, снижающих вероятность успешного лечения в кабинете неотложной помощи и требующих госпитализации больного.

Объективное исследование

Больной, у которого наблюдается тяжелый астматический приступ, имеет явный респираторный дистресс с частым и шумным дыханием. Свистящее дыхание у такого больного нередко определяется без стетоскопа. Использование при вдохе дополнительных мышц (обычно это мышцы шеи) указывает на утомление диафрагмы, а появление парадоксальных дыхательных движений (втягивание верхней части брюшной стенки вследствие инспираторного подъема обоих куполов диафрагмы) свидетельствует о надвигающейся дыхательной недостаточности. Изменения ментального статуса (например, летаргия, безразличие, возбуждение или спутанность сознания) также предвещают остановку дыхания.

При аускультации определяются коробочный перкуторный тон над легкими, уменьшение интенсивности дыхательных шумов и увеличение длительности экспираторной фазы, обычно при свистящем дыхании. Хотя свистящее дыхание обусловлено прохождением воздуха через суженные дыхательные пути, интенсивность характерных для него шумов может не коррелировать с тяжестью обструкции воздушного потока. Так называемая тихая астма ("quiet chest") отражает наличие очень тяжелой обструкции воздушного потока, при которой движение воздуха настолько ослаблено, что оно не может вызвать свистящие хрипы. Парадоксальный пульс выше 20 мм рт. ст. также указывает на тяжелую астму.

Легочные функциональные тесты

Основным для диагностики астмы является установление с помощью объективных методов обратимости обструкции воздушного потока. Характерные изменения легочной функции при острой астме включают снижение скорости потока воздуха при выдохе (т. е. такие показатели, как максимальная, или пиковая, скорость потока на выдохе — PEFR и объем форсированного выдоха за 1 секунду — FEV,), некоторое уменьшение форсированной жизненной емкости легких (FVC) и отношение FEV,/FVC менее 75 % (определяющее состояние обструкции воздушного потока). Остаточный объем, функциональная остаточная емкость и общая емкость легких увеличиваются; правда, последнее возрастает в меньшей степени. Диффузионная способность легких остается нормальной. В ответ на лечение бронходилататорами, как правило, отмечается улучшение FEV, FVC и PEFR более чем на 15 %.

Рентгенография грудной клетки

Несмотря на низкую диагностическую информативность рентгенографии при острой астме, это исследование необходимо для исключения других состояний, способных имитировать астму (см. табл. 4), а также для контроля с целью выявления возможных осложнений. Аномалии, прямо связанные с астматическим приступом, включают пневмомодиастинум, пневмоторакс, ателектаз и пневмонию. Следует подчеркнуть трудность диагностики пневмоторакса при объективном исследовании у больного с острой астмой; последствия несвоевременной диаг­ностики такого осложнения вполне очевидны. В случаях неосложненной астмы рентгенологические признаки могут включать гиперинфляцию (уплощение диафрагмы, увеличение ретростернального пространства) и более четкий рисунок бронхов, что обусловлено утолщением их стенок и отражает наличие сочетанного хронического бронхита.

Дополнительные лабораторные исследования

За исключением анализа газов артериальной крови, лабораторные исследования при бронхиальной астме не являются диагностически целесообразными. ЭКГ может обнаружить многие неспецифические изменения, такие как синусовая тахикардия, перенапряжение правого желудочка (отклонение электрической оси сердца вправо, признаки вращения сердца по часовой стрелке, расширение правого предсердия, блокада правой ножки пучка Гиса), а также предсердные или желудочковые аритмии. В крови и в мокроте может отмечаться эозинофилия, что отражает астматическое состояние. Общее количество лейкоцитов часто повышено даже в отсутствие явной инфекции.

5. АСТМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

В случае сосуществования астмы и беременности (приблизительно 0,4—1,3 % всех беременностей) адекватное лечение основывается на понимании изменений в физиологии дыхания во время беременности и на своевременном распознавании опасностей, которые таит в себе острый приступ астмы, как для матери, так и для плода.

Постепенное возрастание циркулирующего прогестерона во время беременности повышает чувствительность центральных хеморецепторов, что приводит к увеличению минутной вентиляции (в основном за счет увеличения общего объема, а не скорости). Данным эффектом объясняется частое возникнове­ние одышки во время беременности. В результате увеличения минутной вентиляции наблюдается умеренный респираторный алкалоз (с соответствующей почечной компенсацией). Кроме того, при беременности возрастает потребление кислорода. Однако легочная механика нарушается увеличением размеров матки только во вторую половину беременности, когда снижается функциональная остаточная емкость легких. Жизненная емкость, общая емкость легких и функция крупных дыхательных путей остаются без изменений.

Влияние беременности на течение астмы весьма вариабельно и непредсказуемо. В большинстве публикаций описывается ухудшение астматической симптоматики примерно в 25 % случаев; еще в 25 % наблюдается улучшение, а в остальных 50 % — отсутствие изменений. При последующих беременностях отмечается тенденция к повторению того же стереотипа течения заболевания.

Влияние астмы на течение беременности также вариабельно и непредсказуемо. Однако частота осложнений у матери несколько выше. Кроме того, больше вероятность преждевременных родов и вдвое выше перинатальная смертность. Риск возникновения указанных осложнений коррелирует со степенью тяжести астмы. Осложнения у плода возникают вследствие ухудшения оксигенации его тканей, что обусловлено гипоксемией у матери и неблагоприятным влиянием алкалоза на кривую диссоциации гемоглобина.

Лечение астмы во время беременности

За некоторым исключением, лечение астмы у беременных не отличается от такового у остальных астматиков. Оно предусматривает проведение быстрых и агрессивных мероприятий, направленных на недопущение неконтролируемого течения астмы и предотвращение гипоксемии. Большинство медикаментов, используемых для лечения астмы, безопасны для беременных и для кормящих матерей. Они включают теофиллин, р-адренергические препараты, кортикостероиды, атропин и основ­ные антибиотики. При парентеральном применении р-адренергетиков в самом конце беременности следует соблюдать осторожность, так как эти препараты способны ослабить сокращение матки и (в отдельных случаях) вызвать отек легких у матери. Если же р-адренергические агонисты необходимы для лечения астмы в конце беременности, то их следует вводить в виде аэрозоля для уменьшения системной абсорбции.

Парентеральное применение адреналина в начальные месяцы беременности приводит к существенному увеличению уродств у плода; ввиду этого лечения данным препаратом следует избегать. Не следует использовать и йодсодержащие препараты (которые могут вызвать развитие зоба у плода и гипотиреоз), а также тетрациклин (вызывает повреждение зубов, костей и печени у плода) и сульфонамиды (вмешиваются в метаболизм фолиевой кислоты). Ввиду того что эритромицин может влиять на метаболизм теофиллина (способствует повышению его концентрации в крови), при одновременном применении обоих препаратов необходим тщательный контроль сывороточного уровня теофиллина.

1. ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ АСТМАТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА

При поступлении больных с острой астмой в отделение неотложной помощи врач должен правильно оценить тяжесть приступа не только для определения необходимости госпитализации, но и для идентификации больных с риском развития дыхательной недостаточности. К счастью, астматики редко требуют интубации или искусственной вентиляции. Однако там, где эти мероприятия необходимы, они могут быть жизнеспасающими, так как состояние больных с астмой иногда очень быстро ухудшается.

Что же такое "тяжелая астма"? Термин "статус астматикус" использовался для обозначения тяжелейшего астматического состояния, близкого к дыхательной недостаточности. Однако этот термин не очень точен и не дает врачу дополнительного проникновения в сущность состояния больного, что необходимо для выбора тактики лечения. Поскольку значение термина "статус астматикус", видимо, по-разному понимается врачами, лучше избегать этого выражения, изменив его более точным и простым — "тяжелая астма". Тяжелая астма — это рефрактерное состояние, сопряженное с высоким риском и требующее немедленного и интенсивного лечения для пре­дотвращения дыхательной недостаточности. Больные с тяже­лой астмой не отвечают объективным улучшением проходимости дыхательных путей на начальные лечебные мероприятия, обычно проводимые в отделении неотложной помощи и включающие аэрозольную терапию бета-адренергическими препаратами, внутривенное введение теофиллина и кортикостероидов, а также аэрозольное введение антихолинергических агентов. Что касается механизма обструкции воздушного потока, отсутствие быстрого улучшения при бронходилататорной терапии указывает на значительное образование слизистых пробок и отека слизистой оболочки — состояния, для полного разрешения которых требуется длительное время (много дней или даже недель).

Профиль астматика с высоким риском

Некоторые данные о больном и отличительные признаки острого эпизода астмы позволяют врачу прогнозировать развитие ситуации с высоким риском. Риск плохого исхода выше у больных со стероидной зависимостью, лабильным клиническим течением астмы (выраженные и быстрые колебания степени бронхоспазма) и предшествующим анамнезом дыхательной недостаточности, потребовавшей интубации и механической вентиляции. Больные, не отвечающие на лечение в условиях отделения неотложной помощи, скорее всего, игнорировали постепенное нарастание симптоматики в течение нескольких дней перед обращением за медицинской помощью, что и дало время для формирования слизистых пробок и возникновения отека слизистой оболочки. В этом отношении тяжелая астма часто рассматривается как "кризис пренебрежительного отношения" больного к своему здоровью. Однако и врач нередко вносит свой вклад в плохой исход, неадекватно оценивая тяжесть приступа, запаздывая с применением кортикостероидов (или назначая их в субоптимальных дозах) и используя в начале лечения седативные средства, способные привести к остановке дыхания.

Сопоставление субъективной и объективной терапии

Часто и больной, и врач недооценивают тяжести бронхиальной обструкции. Фактически хорошо известно, что степень физиологического ухудшения при острой астме плохо коррелирует с большинством признаков и симптомов заболевания. Хотя исследования, использующие объективные измерения (такие как максимальная скорость воздушного потока, на выдохе), по­казывают, что многие опытные больные более точно, чем их врачи, прогнозируют степень обструкции воздушного потока, далеко не все больные способны сделать подобный анализ. Восприятие диспноэ часто соотносится в большей мере с изменениями инспираторной сопротивляемости и работой дыхания, нежели со степенью экспираторных ограничений. Больные часто затрудняются в определении момента восстановления исходного уровня дыхательной функции, обычно недооценивая степень функциональных расстройств. Тем не менее, врачам ре­комендуется отметить субъективные жалобы, предъявляемые астматиком.

Врачебная оценка состояния больного основывается на данных объективного исследования, таких как учащение дыхания, сокращение грудино-ключично-сосцевидных мышц, парадоксальное дыхание, наличие парадоксального пульса и снижение интенсивности дыхательных шумов при увеличении продолжительности экспираторной фазы. Как уже отмечалось, несмотря на общепризнанное значение шумного, свистящего дыхания как показателя обструкции, этот признак не коррелирует с выраженностью обструктивного процесса.

Как показывают многочисленные исследования, успешность лечения острой астмы в отделении неотложной помощи зависит от степени объективного улучшения легочной функции. Измерение FEV, и PEFR целесообразно при определении вероятности госпитализации для того или иного больного. При использовании вышеуказанных объективных критериев врач может с большой надежностью определить дальнейшее течение заболевания (возможность длительной ремиссии или вероятность нового приступа астмы).

Угрожающие признаки тяжелой астмы

Некоторые объективные признаки, определяемые при обследовании больных с острой астмой в кабинете неотложной помощи, должны насторожить врача в отношении потенциально неблагоприятного исхода (табл. 5). Проведение спирометрии и определение PEFR в значительной мере повышают возможности врача в распознавании тяжелого приступа астмы. Однако выполнение спирометрии у некоторых астматиков весьма затруднительно, так как форсированный выдох провоцирует у них бронхоспазм. В таких случаях можно произвести измерение PEFR, которое легче переносится больным, поскольку не требует форсированного выдоха всего воздуха, находящегося в легких. Между этими двумя методами объективного определения степени обструкции воздушного потока отмечается хорошая корреляция. Тяжелая астма характеризуется показателем FEV, менее 1,0 л и PEFR менее 80 л/мин, тогда как умеренное ухудшение состояния ассоциируется с FEV, от 1,0 до 1,5 л с PEFR от 80 до 200 л/мин.

Ухудшение показателей газового состава артериальной крови является грозным признаком у тяжело больных астматиков; гипоксемия (РаСо2 менее 60 мм рт. ст. при вдыхании комнатного воздуха) и гиперкарбия (PaCOl более 45 мм рт. ст.) говорят о наступающей дыхательной недостаточности. Следует заметить, однако, что хотя газы артериальной крови обычно определяются в ходе начальных мероприятий у больных с острой астмой в ОНП, это диагностическое исследование явно переоценивается. Оценка состояния оксигенации вовсе не требует анализа газов артериальной крови. Поскольку при астматическом приступе почти всегда присутствует слабо или умеренно выраженная гипоксемия, вполне оправданно может быть начато применение дополнительного кислорода. Адекватное насыщение кислородом артериальной крови (>90 %) может быть подтверждено новым неинвазивным методом — пульсокеиметрией. Истинной целью исследования газов крови является определение РаСо2. В этом плане данные анализа газов не информируют врача о том, "насколько больной хорош"; скорее они служат для того, чтобы показать, "насколько он плох" в данный момент. Таким образом, определение газов должно резервироваться для больных с явным угасанием функции дыхания и признаками ментального расстройства или для больных, состояние которых не улучшается или даже ухудшается после начального лечения в отделении неотложной помощи. Использование результатов анализа газов без учета вышесказанного редко влияет на выбор лечебной тактики. Эти результаты должны интерпретироваться в свете обшей клинической картины у данного больного. Так, врач должен отметить улучшение или ухудшение клинического состояния больного; нормокарбия является признаком ухудшения только в том случае, если больной действительно плох. У злостного курильщика или тучного больного гиперкарбия может возникнуть преждевременно и вовсе не означает ту же степень риска, что и у больного без этих особенностей.

Таблица 5. Угрожающие признаки тяжелой астмы

1. Нарушение легочной функции: FEV, менее 1,0 л, PEFR менее 80 л/мин
2. Гипоксемия
3. Гиперкарбия (РаСо2 более 45 мм рт.ст.) и ацидоз (рН менее 7,35)
4. Изменения ментального статуса: возбуждение, спутанность сознания, летаргия, крайнее изнеможение
5. Предсердные или желудочковые аритмии
6. Парадоксальный пульс более 20 мм рт.ст.
7. Пневмоторакс

Нарушения ментального статуса предполагают тяжелые физиологические изменения и (если только они быстро не купируются) служат показанием к интубации и искусственной вентиляции. Предсердные или желудочковые аритмии могут отражать многочисленные стрессы в организме, такие как гипоксемия, ацидоз и повышенный уровень циркулирующих в крови катехоламинов. Парадоксальный пульс более 20 мм рт.ст. указывает на серьезное ухудшение легочного статуса, что обычно коррелирует с показателями FEV, менее 1,25 л. Возникновение пневмоторакса во время острого астматического приступа является потенциально фатальным осложнением, которое должно быть ликвидировано очень быстро. В большинстве подобных случаев желательно проведение торакостомии для предупреждения дыхательной недостаточности или циркуляторного нарушения вследствие напряженного пневмоторакса. Другие часто упоминаемые угрожающие признаки, такие как гипертензия, тахикардия и даже "тихая" астма, по существу не добавляют ничего нового к изложенному выше.

Показания к госпитализации

Критерии госпитализации больных даны в табл. 7. В большинстве случаев оценка состояния больного может быть дана менее чем за час. Поскольку бронхоконстрикция при соответствующем лечении быстро обратима, недавно возникший астматический приступ, обусловленный главным образом сокращением гладкой мускулатуры бронхов, можно отличить от эпизодов астмы, медленно отвечающей на лечение и связанной с образованием слизистых пробок и значительным отеком слизистой оболочки. Таким образом, астматики, у которых не наблюдается значительного субъективного и объективного улучшения в течение 30—60 минут, скорее всего, потребуют многодневного интенсивного лечения для устранения сложной обструкции воздушного потока. Как уже говорилось выше, объективная оценка (определение FEV, или PEFR) имеет важнейшее значение для адекватного лечения острой астмы.

1. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ АСТМЫ

Задача врача ОНП проста: быстрое улучшение функции дыхательных путей, предотвращение гипоксемии и предупреждение возникновения дыхательной недостаточности и наступления смерти. Кроме того, желательна быстрая идентификация тех больных, которые не ответят положительно на лечение в ОПН, а также больных, требующих госпитализации. Врач также не должен выписывать из ОНП тех больных, которые, по всей вероятности, вновь обратятся за неотложной помощью через несколько часов или дней. Как уже отмечалось, решение относительно дальнейшего лечения (в стационаре или амбулаторно) в большинстве случаев может быть принято уже после часового пребывания больного в ОНП.

Основной подход к лечению

Хотя многие общепринятые лечебные мероприятия имеют на­дежное обоснование с позиций физиологии системы органов дыхания, лишь некоторые из них прошли строгую оценку в хорошо контролируемых исследованиях с использованием двойного слепого метода. Тем не менее рациональный подход к лечению острой астмы может быть разработан на основе современных концепций патогенеза данного заболевания, принципов фармакотерапии и клинического опыта.

Всем больным с острой астмой следует немедленно дать кислород через носовую канюлю (скорость 2—3 л/мин). Такое эмпирическое лечение вполне оправдано, так как у большинства больных наблюдается та или иная степень гипоксемии, а потенциал для быстрого ухудшения состояния всегда очень велик. Более того, риск возникновения кислородиндуцированной респираторной депрессии у настоящего астматика незначителен. Адекватность подачи дополнительного кислорода определяется либо при анализе газов артериальной крови, либо (что предпочтительно) с помощью пульсовой оксиметрии.

Так как у больных, госпитализированных по поводу острой астмы, имеет место выраженная закупорка дыхательных путей слизистыми пробками, необходимо внутривенное введение жидкостей для разжижения и удаления густого секрета. Кроме того, обильная жидкостная терапия благоприятна для многих астматиков, находящихся в состоянии дегидратации вследствие чрезмерной потери воды при учащенном дыхании, а также в связи с ее ограниченным потреблением. Удалению густого секрета могут также помочь физиотерапевтические процедуры и приемы (перкуссия и постуральный дренаж). Поскольку такие процедуры могут быть трудновыполнимыми у тяжелых астматиков и способны иногда вызывать рефлекторный бронхоспазм, лучше избегать их проведения на начальном этапе лечения.

Таблица 6. Критерии госпитализации при острой астме1

1. Обращение за медицинской помощью в ОНП в предшествующие 3 дня
2. Отсутствие субъективного улучшения после лечения
3. Увеличение FEV, после лечения не более чем на 500 мл (или абсолют­ное значение < 1,6 л)
4. Увеличение PEFR после лечения не более чем на 15 % относительно ис­ходной величины (или абсолютное значение < 200 л/мин)
5. Изменения ментального статуса (летаргия, возбуждение, крайнее изне­можение, спутанность сознания)
6. Сохранение гиперкарбии после лечения
7. Наличие пневмоторакса

Наличие любого из перечисленных состояний требует госпитализации.

При лечении острой астмы следует всегда избегать применения ряда препаратов. Седативные средства и транквилизаторы абсолютно противопоказаны независимо от того, каким бы нервным больной не казался; в результате такого лечения часто возникает остановка дыхания. Противопоказаны также отхаркивающие средства (ацетилцистеин), так как во время приступа астмы они могут спровоцировать усиление бронхоспазма. Следует избегать применения йодидов и глицерилгваяколата ввиду неопределенности их терапевтического эффекта. У больных с острой астмой не следует применять бета-адренергические блокаторы (даже селективные препараты) для лечения гипертензии, аритмий и ишемической болезни сердца. Многие астматики плохо реагируют на ультразвуковые аэрозоли и лечение с применением прерывистого положительного давления при искусственном дыхании. Гидратация может быть достигнута при использовании внутривенного пути, а медикаментозные препараты целесообразно вводить с помощью компрессорных аэрозолей.

р-Адренергические агонисты

Недавние исследования показали, что бета-адренергические агонисты предпочтительны для премедикации при лечении острого бронхоспазма, а также у стабильных амбулаторных больных. Эти препараты обеспечивают более быстрое улучшение легочной функции, чем парентеральное введение теофиллина. Добавление теофиллина к бета-адренергической терапии резервируется для более тяжелых случаев.

Описание

Бета-адренергические рецепторы делятся на два типа: бета-1 и бета-2. Стимуляция бета-1-рецепторов в сердце увеличивает частоту и силу его сокращений, в то время как подвижность и тонус тонкого кишечника снижаются. Стимуляция бета-2-адренергических рецепторов способствует расширению бронхов (в дыхательных путях), вазодилатации (в кровеносных сосудах), релаксации матки и тремору скелетной мускулатуры.

Механизм бронходилататорного действия бета-адренергических препаратов включает стимуляцию фермента аденилциклазы, которая превращает внутриклеточный аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Этот процесс способствует связыванию внутриклеточного кальция с мембранами клеток, уменьшая концентрацию миоплазматиче-ского кальция, в результате чего происходит релаксация гладкой мускулатуры бронхов. Помимо расширения бронхов, бета-адренергические препараты (БАП) тормозят высвобождение медиаторов и усиливают мукоцилиарный клиренс.

Эффективность тахифилаксии при использовании БАП часто возрастает. Считается, что если данный эффект наблюдается у больных астмой, то вряд ли он имеет клиническое значение. Указанные препараты метаболизируются с помощью моноаминоксидазы (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) до неактивных соединений. В кишечнике БАП инактивируются также с помощью сульфатаз.

Наиболее часто встречающимся побочным эффектом БАП является тремор скелетных мышц. Могут также наблюдаться нервозность, беспокойство, бессонница, головная боль, учащенное сердцебиение, тахикардия, гипергликемия и гипертензия. Несмотря на ранее существовавшее мнение о потенциальной кардиотоксичности БАП, особенно при их комбинации с теофиллином, значительных клинических осложнений при их использовании не отмечается. Аритмии и признаки ишемии миокарда редки, особенно у больных без указаний на ИБС в анамнезе.

Аэрозольное введение

Аэрозольная терапия бета-адренергическими препаратами вызывает расширение верхних бронхов и оказывает более благоприятное действие, чем пероральное или парентеральное введение этих препаратов. При аэрозольном введении относительно небольшая доза препарата оказывает местное действие с минимальной системной абсорбцией и гораздо меньшими побочными эффектами. Оптимальное наложение на слизистую оболочку и удерживание капелек аэрозоля должной величины (1— 5 мк в диаметре), содержащих бронходилататор, усиливается благодаря замедленной скорости воздушного потока при вдохе с последующей продолжительной (10 секунд и более) задержкой дыхания. Аэрозольная терапия может осуществляться с помощью дозированного ингалятора, компрессорного распылителя или прибора IPPB. Лечение с помощью этого устройства не имеет особых преимуществ перед компрессорным распылителем и может оказывать раздражающее действие у некоторых астматиков. Если у стабильных больных распылитель и ингалятор одинаково эффективны, то при острой астме компрессорный распылитель имеет определенные преимущества, так как дозированный ингалятор оказывается менее эффективным при частом и неглубоком дыхании и больному нелегко скоординировать действие ингалятора с моментом вдоха. Прокладочное приспособление к ингалятору может улучшить поступление препарата в бронхи, если больной не справляется с методом использования ингалятора. Но даже при оптимальной технике в легких удерживается не более 15 % дозы лекарственного препарата не­зависимо от используемого аэрозольного метода терапии.

Р2-Адренергические препараты

Р2-Адренергические агонисты, применяемые в настоящее время, являются аналогом естественных симпатомиметиков. Идеальный бронходилататор этого класса соединений обладает чистой бета-2-рецепторной активностью (расширение бронхов без влияния на сердце). Использовавшиеся раньше катехол-аминовые бронходилататоры (изопротеренол и эпинефрин) не обладают бета-2-специфичностью и имеют короткий период действия. Изоэтарин является более бета-2-селективным, одна­ко длительность его действия также невелика. Эти препараты практически вытеснены новыми химическими соединениями, созданными на основе химической модификации исходных соединений. В настоящее время существует два класса новых р-адренергических препаратов, обладающих большей бета-2-специфичностью (относительно, не абсолютной) и большей про­должительностью действия (благодаря резистентности к МАО и КОМТ); они эффективны и при пероральном применении (что обусловлено их резистентностью к сульфатазам кишечника). К ним относятся резерциноловые бронходилататоры (метапротеренол, тербуталин и фенотерол) и салигениновые бронходилататоры (албутерол и карбутерол). Битолтерол представляет более новую концепцию в бета-адренергической терапии. Этот предшественник лекарственного препарата остается неактивным, пока не гидролизуется эстеразами, превращаясь в активный бета-2-специфический катехоламин колтерол. Поскольку концентрация необходимых эстераз в легких выше, чем в сердце, препарат сохраняет свою бета-2-селективностъ. В настоящее время в продаже имеется битолтерол в виде дозированного ингалятора.

В табл. 7 перечислены оправдавшие себя БАП бронхорасширяющего действия для неотложного лечения. Тербуталин, альбутерол и битолтерол не выпускаются в растворах для использования в компрессорных распылителях, хотя дозированные ингаляторы с этими препаратами вполне доступны. Фенотерол и карбутерол не выпускаются. Хотя подкожные инъекции эпинефрина (адреналина) и тербуталина широко используются в ОНП, этот метод лечения в настоящее время не считается достаточно эффективным; кроме того, он связан с многочисленными системными побочными эффектами. Парентерального введения БАП следует избегать у больных старше 40 лет. Не следует также применять продолжительное внутривен­ное введение изопротеренола.

Таблица 7. р-Адренергические бронходилататоры, применяемые при острой астме

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Доза | Продолжитель- | Дозированные |
| ность действия | интервалы |
| Подкожное введение1 |  |  |  |
| Эпинефрин | 0,3 мг | 4 ч | 20 мин х 3 |
| Тербуталин сульфат | 0,25 мг | 4-6 ч | 20 мин х 3 |
| Аэрозольное введение |  |  |  |
| Изоэтарин мезилат | 2,5-5,0 мг | 3-4 ч | Зч |
| Метапротеренол сульфат | 10-15 мг | 3-5 ч | Зч |

1 Не является предпочтительным методом введения; его использование следует ограничить у детей и подростков. Избегать применения этого метода у больных старше 40 лет, а также у лиц с гипертензией или ИБС в анамнезе.

Теофиллин

До недавнего времени внутривенное введение теофиллина было первоочередным мероприятием у больных с острой астмой. Но такой подход был изменен после проведения исследований, показавших, что при острой астме теофиллин расширяет бронхи в меньшей степени, чем БАП. Более того, теофиллин в комбинации с ингалируемыми БАП, по-видимому, повышает токсичность, но не эффективность лечения. Хотя его эффективность остается противоречивой, ясно, что при острой астме лучше всего начинать лечение с распыляемых бета-2-адренергических препаратов. Это не означает, что теофиллин следует изъять из схемы лечения. Действительно, поскольку многим астматикам требуется госпитализация с проведением комбинированной медикаментозной терапии, включение в схему теофиллина вполне рационально. Теоретически это объясняется более продолжительным бронхорасширяюшим эффектом с рас­пространением последнего на мелкие дыхательные пути, что особенно важно в тех случаях, когда слизистые пробки препятствуют проникновению распыляемого препарата; кроме того, теофиллин повышает физическую выносливость дыхательных мышц.

Фармакология

В течение многих лет бронхорасширяющее действие теофиллина рассматривалось как следствие ингибирования фосфодиэстеразы (что предупреждает деградацию циклического АМФ). Однако более углубленные исследования показали, что это не так; механизм действия теофиллина остается неизвестным. Основной метаболизм теофиллина происходит в печени (90 %) с помощью двух различных оксидаз. Остатки теофиллина в неизмененном виде выделяются почками. Теофиллин оказывает многообразное положительное влияние на легочную физиологию. Четко установлена пропорциональная сывороточной концентрации препарата бронходилатация. Кроме того, теофиллин увеличивает сократимость и мышечную выносливость диафрагмы (а возможно, и других дыхательных мышц), повышая тем самым механическую эффективность, в результате чего мышечное утомление наступает в более отдаленные сроки. К другим эффектам теофиллина относятся стимуляция мукоцилиарного клиренса, повышение активности дыхательного центра, ингибирование высвобождения медиаторов, увеличение сократимости миокарда, усиление желудочной секреции и увеличение диуреза.

В то же время достаточно хорошо описана токсичность теофиллина. Наиболее часто наблюдаемым побочным эффектом является раздражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в желудке, диарея). Нередки также головная боль, общая Нервозность, бессонница и синусовая тахикардия. Более серьезные побочные эффекты, такие как спутанность сознания, перевозбуждение, судорожные припадки и аритмии, встречаются относительно редко при концентрации теофиллина в сыворотке крови более 40 мкг/мл. Симптоматическая интоксикация теофиллином при сывороточной концентрации препарата более 40 мкг/мл лечат перорально назначаемым древесным углем (30 г каждые 2 часа в четыре приема). В отдельных случаях приходится прибегать к гемоперфузии через древесный уголь.

Концентрация теофиллина в крови

Как и благоприятный эффект бронходилатации, побочные эффекты теофиллина связаны с его сывороточной концентрацией. Ввиду высокой вариабельности метаболизма теофиллина (печеночный клиренс) зависимость дозы препарата от его уровня в сыворотке крови непредсказуема. Осторожный врач всегда тщательно контролирует концентрацию теофиллина в крови, пока не наступит стабильное улучшение состояния больного и не выявятся какие-либо симптомы, предполагающие изменение терапии. Теофиллин имеет узкий терапевтический диапазон; его терапевтическая концентрация в сыворотке составляет 10—20 мкг/мл. У некоторых больных улучшение может наблюдаться при уровне ниже 10 мкг/мл. Токсичность теофиллина возрастает при его концентрации выше 20 мкг/мл, но становится заметной уже при более низких концентрациях, иногда ниже терапевтического уровня. В острых ситуациях наиболее безопасным подходом является поддержание концентрации препарата в диапазоне от 10 до 15 мкг/мл.

Многие факторы изменяют метаболизм теофиллина, воздействуя на печеночные оксидазы. Снижение клиренса теофиллина (повышение его концентрации в крови) ассоциируется с заболеванием печени, застойной сердечной недостаточностью, легочным сердцем, вирусной респираторной инфекцией с высокой температурой тела, а также со старческим возрастом и применением циметидина, эритромицина, пероральных контрацептивов и аллопуринола. Наоборот, увеличение клиренса теофиллина (снижение его концентрации в крови) отмечается при курении сигарет, приеме фенобарбитала и фенитоина, при значительном потреблении жаренного на углях мяса и усиленном выделении из организма факторов, снижающих клиренс препарата.

Дозировка теофиллина

Углубленное изучение фармакокинетики теофиллина позволило разработать рациональные рекомендации по его дозировке. Поскольку положительные эффекты препарата прямо связаны с его концентрацией в крови, желательно поддержание постоянной терапевтической концентрации у больного. Это требует применения ударной дозы теофиллина (для установления его уровня в крови) с немедленной последующей инфузией. Разумеется, правильное использование теофиллина требует от врача осведомленности в отношении предшествующего введения препаратов, а также клинической оценки факторов, способных изменить метаболизм теофиллина.

Кортикостероиды

Кортикостероиды высокоэффективны при астме; они составляют основу лечения тяжелых астматических приступов. Хотя механизм их действия остается неизвестным, предполагается, что стероиды оказывают благоприятное действие, восстанавливая чувствительность к бета-адренергетикам и уменьшая воспаление. Общепринято считать, что их действие после внутривенного введения начинается не ранее чем через 6—8 часов. Однако, как показывают недавние исследования, улучшение состояния больного может наступить уже через час после введения кортикостероидов, возможно, в результате улучшения чувствительности к бета-адренергетикам. В отношении использования кортикостероидов остается немало противоречий. Нижеследующие рекомендации отражают один из подходов к лечению астмы этими препаратами.

Кортикостероиды должны быть немедленно применены в ОНП у всех астматиков, которые в настоящее время принимают (или недавно принимали) эти препараты. Они также назначаются больным, обнаруживающим какой-либо из угрожающих признаков тяжелой астмы (см. табл. 5), а также больным, у которых не наблюдается объективного улучшения легочной функции (см. табл. 6) после начального аэрозольного лечения бронходилататорами. Хотя существуют значительные разногласия в отношении оптимальной дозы кортикостероидов (с колебаниями от 100 до 4000 мг гидрокортизона в качестве эквивалента в первые 24 часа), разумным и эффективным представляется начальное введение внутривенного болюса метилпреднизолона (от 60 до 80 мг). После болюса больному дают 15—20 мг препарата каждые 6 ч до восстановления функции дыхательных путей до уровня, близкого к исходному. Последующее уменьшение количества назначаемого перорально препарата до одной утренней дозы зависит от состояния больного и его истории заболевания. Поскольку кортикостороидные аэрозоли могут оказывать раздражающее действие при приступе астмы, их применения следует избегать.

Антихолинергические препараты

Растения, содержащие антихолинергические алкалоиды, использовались для курения сотни, если не тысячи, лет с целью лечения респираторных расстройств. В последние годы антихолинергетики были вновь открыты как сильные бронходилататоры, применяемые у больных с астмой и другими формами обструктивного заболевания легких. Хотя в сравнительных исследованиях бронхорасширяющей способности антихолинергетиков и бета-адренергических агонистов были получены проти­воречивые результаты, оказалось, что комбинированное применение этих препаратов дает дополнительный положительный эффект. Повидимому, это действительно так, ведь места действия обоих препаратов различны: антихолинергетики действуют на крупные, центральные бронхи, а бета-адренергетики — на более мелкие.

Антихолинергетики конкурентно вытесняют ацетилхолин на уровне постганглионарных парасимпатических соединений эффекторных клеток. Этот процесс эффективно блокирует брон-хоконстрикцию, вызванную вагусной (холинергически опосредованной) иннервацией в крупных и центральных бронхах. Кроме того, концентрация циклического АМФ в гладкой мускулатуре бронхов уменьшается, еще больше способствуя расширению бронхов.

Более ранние предположения о потенциальных побочных эффектах антихолинергетиков, таких как образование слизистых пробок и системная интоксикация, не были признаны клинически значимыми, вероятно, вследствие использования аэрозольного пути введения и в связи с тенденцией к применению небольших доз. Потенциальные побочные эффекты аэрозольных антихолинергетиков включают сухость во рту (наиболее часто), жажду, затруднения при глотании. Реже наблюдаются тахикардия, изменение ментального статуса (беспокойство, раздражительность, спутанность сознания), затруднения при мочеиспускании, илеус или неясное зрение.

Основным аэрозольным антихолинергическим препаратом в США является сульфат атропина. К сожалению, это далеко не идеальный препарат ввиду возможного возникновения значительной системной абсорбции. Однако более новые синтетические дериваты атропина, такие как ипратропиум бромид, атропин метонитрат и гликопирролатметилбромид, оказались более сильными и длительно действующими; к тому же они вызывают меньше системных побочных эффектов.

Доза ингалируемого сульфата атропина (от 0,4 до 2,0 мг; максимум 0,025 мг/кг), по-видимому, обладает максимальным эффектом при минимальной токсичности. Сульфат атропина и метапротеренол могут ингалироваться вместе. Начало действия более медленное, чем у бета-адренергических препаратов; пик эффективности во многих случаях не наблюдается в течение 60—90 мин. Продолжительность действия — в пределах 4 часов.

Другие медикаменты

При лечении острой астмы приемлемо эмпирическое применение одного из антибиотиков широкого спектра действия, так как во многих случаях наблюдается вторичный бактериальный бронхит. При остром астматическом приступе следует избегать использования двунатрияхромогликата и ингаляционных кортикостероидов, так как они имеют минимальный терапевтический эффект и способны вызвать еще большее раздражение дыхательных путей. Антигистамины неблагоприятны при астме.

Блокаторы кальциевых каналов могут ингибировать кальцийзависимые реакции, которые способствуют сокращению мускулатуры бронхов, секреции слизи, высвобождению медиаторов и проводимости нервных импульсов. Как было показано, эти препараты предотвращают бронхоспазм в ответ на физическую нагрузку, а также на гипервентиляцию, вдыхание холодного воздуха, введение гистамина и различных дополнительных антигенов. Хотя профилактическое действие блокаторов кальциевых каналов было показано, эти препараты не доказали своей значимости и надежности как бронходилататоры. В настоящее время они не играют никакой роли в лечении приступа астмы.

Искусственная вентиляция

Если все усилия, направленные на устранение тяжелой обструкции воздушного потока, оказываются тщетными, а у больного прогрессируют гиперкарбия и ацидоз, и он либо впадает в прострацию, либо обнаруживает спутанность сознания, то для предотвращения остановки дыхания необходимо проведение интубации и искусственной вентиляции. Механическая вентиляция не ликвидирует обструкции, она просто исключает работу дыхания и дает возможность больному отдохнуть, пока не разрешится обструкция. К счастью, лишь небольшой процент астматиков (менее 1 %) нуждается в искусственной вентиляции. Прямая оральная интубация предпочтительнее назотрахеальной.

Потенциальные осложнения механической вентиляции у больных с астмой многочисленны. Повышенная сопротивляемость дыхательных путей может обусловить крайне высокий пик давления в них (потенциально создавая частую перегрузку вентилятора), возникновение баротравмы и гемодинамических нарушений. Вследствие тяжести обструкции на ранних этапах лечения объем вдыхаемого воздуха может быть больше выдыхаемого объема, в результате чего воздух задерживается в легких и возрастает остаточный объем. Этого можно частично избежать, используя большие скорости потока воздуха при уменьшенной частоте дыхания (12—14 дыханий в минуту), что обеспечивает адекватное время для экспираторной фазы. Часто возникают слизистые пробки в бронхах, что приводит к повышению сопротивляемости дыхательных путей, образованию ателектазов и появлению легочной инфекции. И, наконец, присутствие эндотрахеальной трубки может усилить у некоторых астматиков чувство удушья, что обусловливает дальнейшее увеличение бронхоспазма.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л.Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001
2. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год
3. Диагностика и лечение болезней органов дыхания Милькаманович 1997 год