

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ №1

- Зав. кафедрой: профессор Люсов В.А.

Тема лекции:

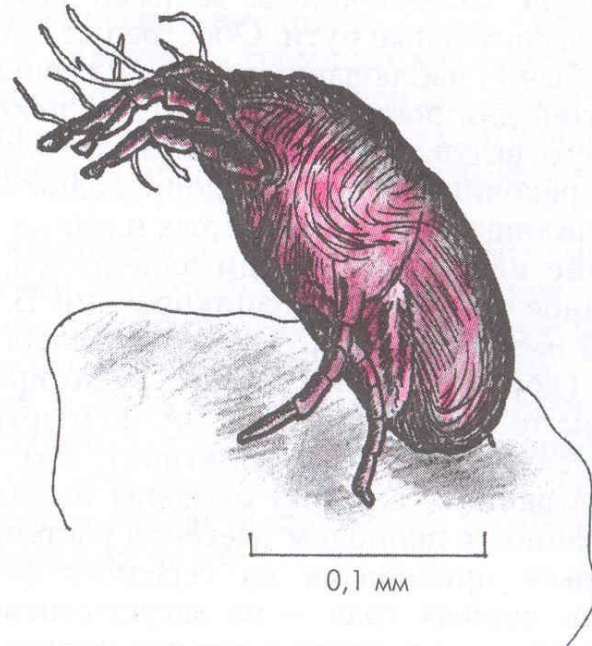
Бронхиальная астма

лектор: доцент Соболева В.Н.

Новый взгляд на астму.

- Астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей.
- Хроническое воспаление приводит к повышенной чувствительности бронхов в ответ на воздействие триггеров.
- Обострения астмы возникают эпизодически, но воспаление дых. путей поддерживается постоянно.
- Астма проявляется повторными эпизодами свистящего кашля, затруднённого дыхания, заложенности в груди.

Рис. 5.4. Пылевой клещ
Dermatophagoides Pteronyssinus



Морфологические изменения

- Инфильтрация стенки бронха воспалительными клетками (эозинофильная инфильтрация – характерная черта астмы)
- Утолщение базальной мембраны слизистой оболочки
- Десквамация эпителия
- Фиброз базальной мембраны

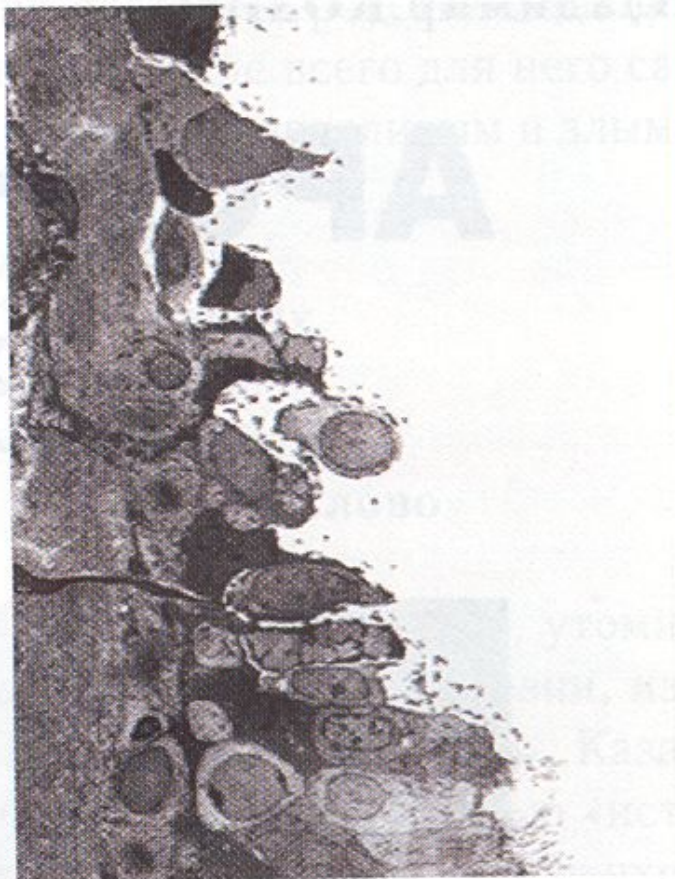
Эти изменения носят название «remodeling»



Вот так выглядит
стенка здорового
bronxa



А вот так – стенка
бронха тяжелого
астматика



Клинические проявления БА.

- Экспираторная одышка.
- Сухие хрипы, особенно на выдохе.
- Острая эмфизема.
- Кашель, постоянный или повторяющийся, усиливающийся ночью и ранним утром, нарушающий сон.



Атипичные варианты БА. Гембицкий и соавторы (1984).

- «Влажная» астма.
 - а) Позднее начало, у старших возрастных групп.
 - б) С обструкцией преимущественно проксимальных отделов бронхиального дерева.
 - в) Обильной до 300 мл/сут слизистой пенистой мокротой.
 - г) Хорошей реакцией на М-холиноблокаторы.
- «Сухая» астма.
 - а) Обструкция дистальных отделов бронхиального дерева.
 - б) Выраженный надсадный кашель со скудной вязкой мокротой.
- Промежуточный вариант без очерченных приступов удушья.

Аспириновая астма

- Характерна триада симптомов:
 - непереносимость НПВС, бензоата натрия,
 - полипоз слиз. об. носа,
 - приступы удушья.
-
- Реакция дистальных отделов бронхов.
 - Ринорея, инъекирование конъюнктив, слезотечение.
 - Частое поражение желудочно-кишечного тракта.
 - Лечение: десенситизация аспирином (от 3 до 300 мг в день), интал и кортикостероиды

Ключевые показатели для диагностики астмы

- Свистящие хрипы на выдохе.
- Жалобы на: кашель в ночное время, повторные эпизоды свистящего дыхания, затруднённого дыхания, ощущение заложенности в груди.
- Усиление симптомов по ночам.
- Появление или усиление симптомов при воздействии триггеров астмы.
- Кашель более 10 дней после ОРВИ

Астма предполагается при наличии одного из перечисленных показателей.

Диагностика БА.

- Исследование функции внешнего дыхания: спирометрия (ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ).
пикфлоуметрия – определение ПСВ (пиковая скорость выдоха).
Выявляют обструкцию бронхов.
- Функциональные пробы с бронхолитиками (выявляют обратимость обструкции бронхов).
- Провокационные тесты с метахолином и гиста-мином (выявляют степень гиперреактивности бронхов).
- Анализ крови – выявление эозинофилии.
- Повторное исследование мокроты на эозинофилы – маркёры деструкции тучной клетки. Эозинофилия – показатель обратимой обструкции бронхов
- Оценка аллергологического статуса: постановка кожных тестов, определение JgE.

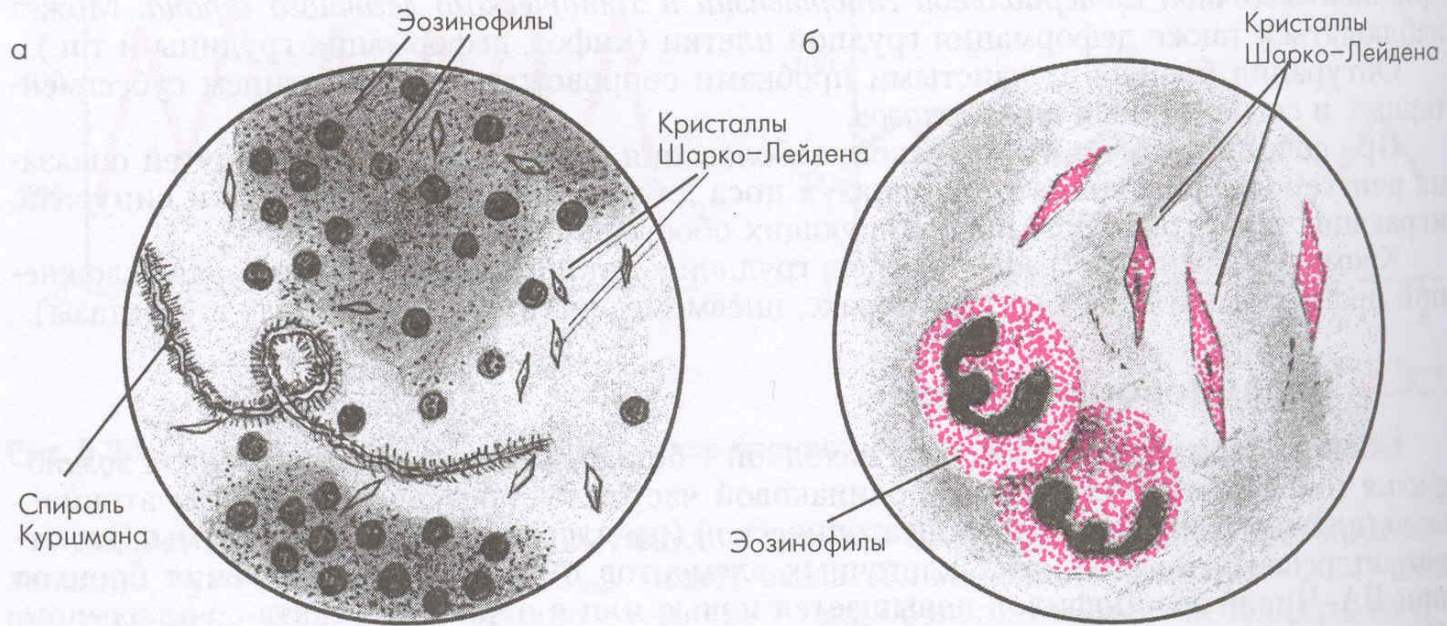
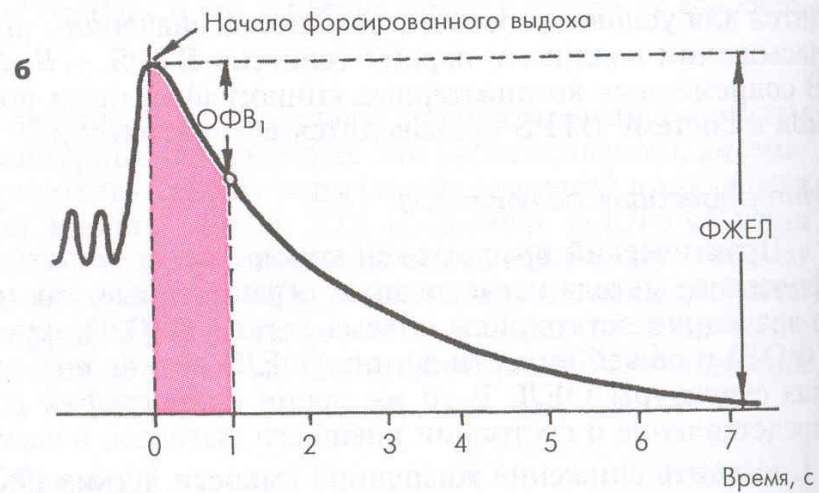
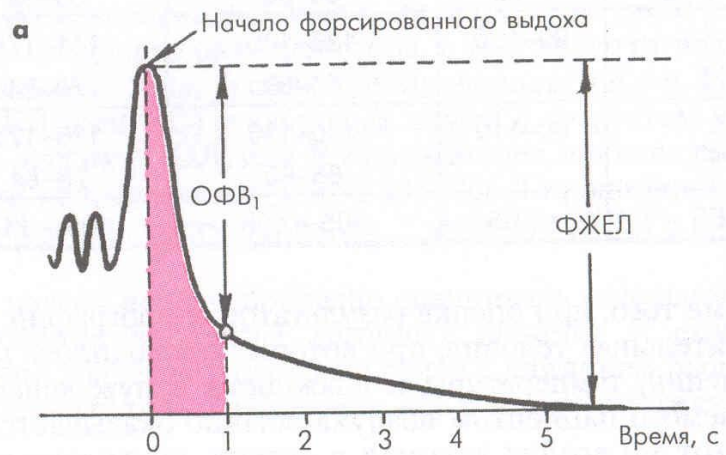


Рис. 5.21. Микроскопия мокроты больного бронхиальной астмой: эозинофилия, кристаллы Шарко-Лейдена и спирали Куршмана

Рис. 2.31. Кривая форсированного выдоха при регистрации классической спирограммы в норме (а) и при обструктивном синдроме (б)



Лекарственные средства при БА

Препараты для базисной (поддерживающей) терапии:

*(контроль заболевания,
предупреждение симптомов)*

Применяют регулярно и длительно
для сохранения контроля

Препараты для

облегчения симптомов

*(симптоматической терапии:
для устранения бронхоспазма
и его профилактики)*

Увеличение потребности в средствах
«скорой помощи» указывает на
ухудшение состояния пациента и
**НЕОБХОДИМОСТЬ В ПЕРЕСМОТРЕ
ТЕРАПИИ.**

Базисная (поддерживающая) терапия



Препараты для купирования СИМПТОМОВ

- а) бета-2- агонисты
- б) холинолитики
- в) метилксантины
- Системные ГКС при тяжёлом приступе

Ингаляционные кортикостероиды

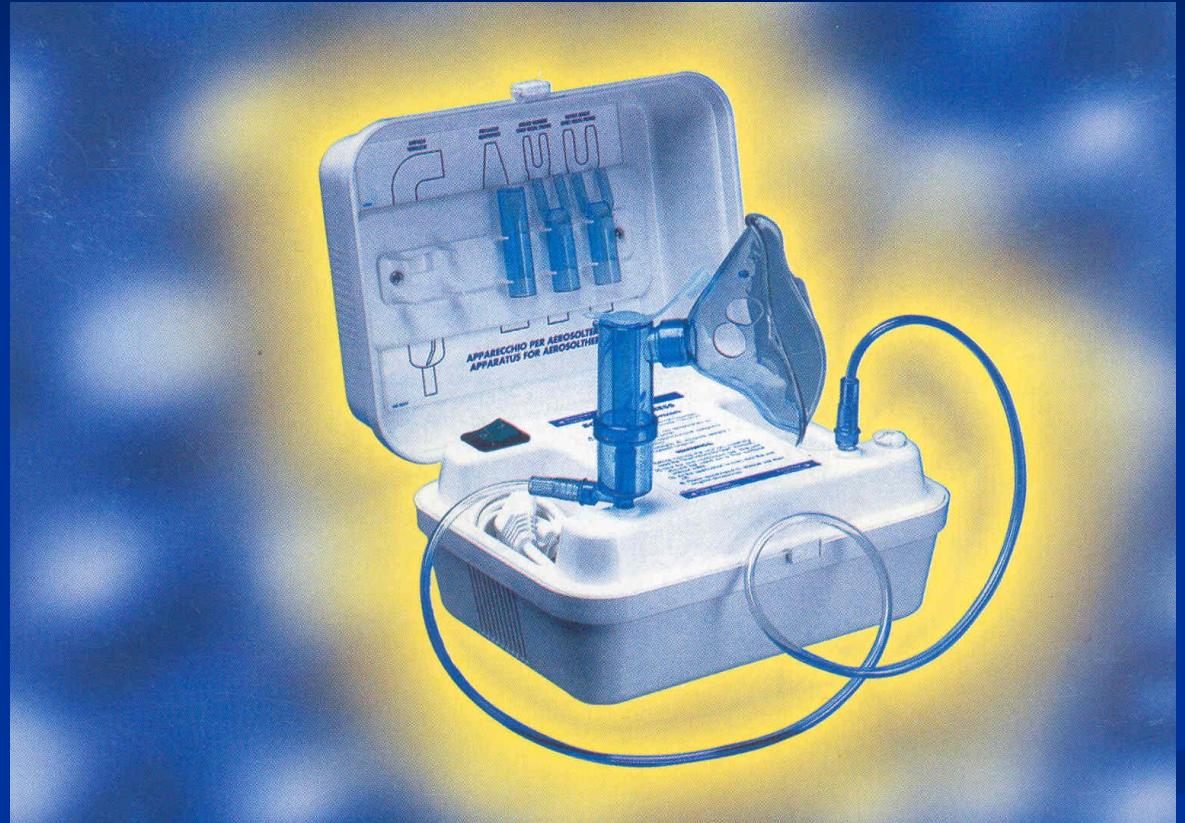
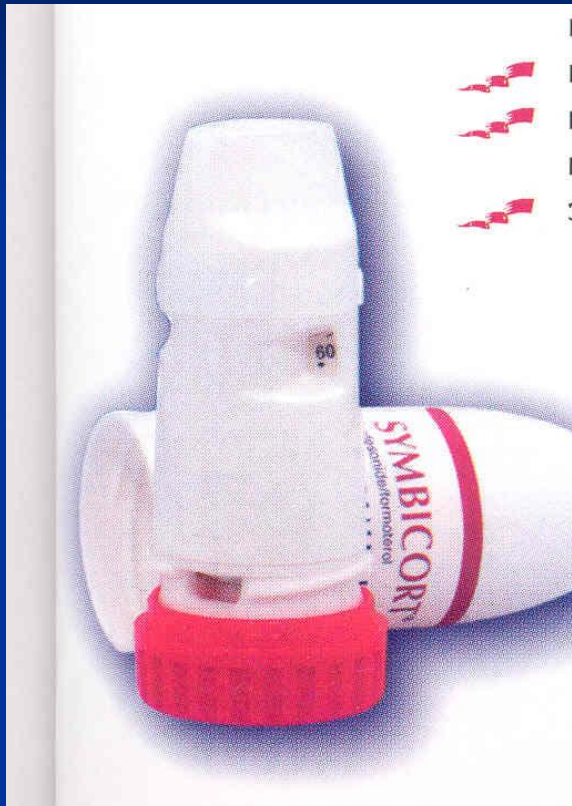
- Беклометазона дипропионат (бекотид, бенакорт, беклождест)
- Флунизолит (ингакорт)
- Флутиказона пропионат (фликсотид)
- Будесонид (пульмикорт)

По противовоспалительному потенциалу:

ФП = БУД > БДП = ФЛУ

Системы доставки ИКС

- Дозированные ингаляторы (ДИ)
- ДИ со спейсером
- Порошковые ингаляторы (турбухалер, дискхалер и т.д.)
- Небулайзеры



Ингаляционные кортикостероиды

- Действуют на эозинофилы, макрофаги, Т-лимфоциты (хроническое воспаление)
- Восстанавливают эпителиальный покров слизистой бронха
- Предотвращают ремоделирование дыхательных путей
- Снижают риск смерти при астме

Взаимодействие между ИКС и В2 агонистами

- В2 АГ активируют ГК рецепторы
- ГК противовоспалительный препарат
- В2 АГ – бронходилататоры

Основа лечения – ИКС в небольшой дозе + В2
АГ пролонгированного действия

Поддерживающая терапия БА: длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)

Синергизм кортикостероидов и β_2 -агонистов

Кортикостероиды

ы



КС-рецептор

β_2 -адренорецептор

• Контроль

воспаления
• контроль

бронхоспазма

Побочные эффекты

- Местные: ротоглоточный кандидоз, реже кандидоз пищевода, дисфония
- Системные: стероидная остеопения и остеопороз (в единичных случаях), надпочечниковая недостаточность, истончение и кровоточивость кожи, катаракта и глаукома

Комбинированные препараты

- Серетид (флутиказона пропионат (100-250 мкг) + сальметерол (50 мкг))
- Симбикорт (будесонид (80-160 мкг) + формотерол (4,5 мкг))
- Фостер (бекламетазон 100 мкг + формотерол)



Поддерживающая терапия БА: антагонисты лейкотриенов

Роль в терапии БА:

- Могут применяться как препараты **второго ряда** для лечения взрослых пациентов с легкой БА
- Если пациенты уже получают **ИКС**, их замена антилейкотриеновыми препаратами будет сопровождаться повышенным риском **утраты контроля** над астмой
- Добавление к ИКС позволяет снизить дозу ИКС, но в меньшей степени, чем добавление длительнодействующих β_2 -агонистов

Побочные эффекты: переносимость хорошая. Нельзя исключить связь приема АЛП с развитием синдрома Чердж-Стросса.

В2 -агонисты

- Короткого действия: сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил), фенотерол (беротек)
- Длительного действия: сальметерол (серевент), формотерол (форадил, оксиум)

Рекомендации по применению

- В2 агонисты короткого действия

Используются только для быстрого купирования симптомов (5-10 минут).

Не должны применяться регулярно (развивается толерантность, возможно повышение смертности)

Поддерживающая терапия БА: длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)



Механизм действия: расслабление гладких мышц бронхов, уменьшение проницаемости сосудов, улучшение мукоцилиарного клиренса

Роль в терапии БА:

- не должны использоваться в качестве монотерапии астмы, так как нет данных о том, что эти препараты угнетают воспаление при астме
- Добавляются к ИКС при их недостаточной эффективности – **вместо повышения дозы ИКС**
- наиболее эффективны, если назначаются в комбинации с ИКС; такая комбинация предпочтительна, когда применение средних доз ИКС не позволяет достичь контроля над астмой

Поддерживающая терапия БА: длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)



- β_2 -агонисты длительного действия (сальметерол и формотерол) в равной степени способны обеспечивать бронходилатацию и предотвращать бронхоспазм при физической нагрузке, однако имеют некоторые фармакологические различия
- Действие формотерола развивается быстрее, чем действие сальметерола, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования симптомов
- Однако формотерол может использоваться для этой цели ТОЛЬКО у больных, УЖЕ ПОЛУЧАЮЩИХ РЕГУЛЯРНУЮ ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ИКС

Теофиллин

- Короткого действия (эуфиллин)
- Пролонгированного действия
 - 1-го поколения . Действуют 12 часов (теопек, ретафил, теодур)
 - 2-го поколения . Действуют 24 часа (эуфилонг, унифил, теодур-24)



Поддерживающая терапия БА: Метилксантины (длительного действия)

Роль в терапии БА:

- Низкая эффективность при применении в виде монотерапии
- Может добавляться к терапии ИГКС для повышения эффективности терапии
- Эффективность такого добавления ниже, чем эффективность добавления ДДБА

Побочные эффекты: в связи с возможностью развития тяжелых побочных эффектов (тошнота, рвота, тахикардия, аритмии и др.), необходимо регулярное определение концентрации препарата в крови



Поддерживающая терапия БА: СКС (преднизолон, метилпреднизолон)

Механизм действия: угнетение воспаления в дыхательных путях

Роль в терапии БА: длительно применяются ТОЛЬКО при неэффективности всех прочих подходов к терапии тяжелой персистирующей БА. **Очень высок риск системных побочных эффектов!**

Побочные эффекты: остеопороз, надпочечниковая недостаточность, синдром Кушинга, сахарный диабет, артериальная гипертония. «стероидные язвы» желудка и двенадцатиперстной кишки, мышечная слабость, катаракта, глаукома и многие другие

М-холиноблокаторы

- Ипратропиум бромид (атровент)
- Тиотропиум бромид (спирива)

Механизм действия

- Блокируют мускариновые рецепторы
- Подавляют рефлекторное сужение бронхов, вызванное холинергическими влияниями
- Ослабляют тонус блуждающего нерва

Побочные эффекты

- Пароксизмальный бронхоспазм
- Глаукома
- Горький вкус
- Системные эффекты – сухость во рту, задержка мочи, запоры

Комбинированные препараты

- Беродуал (беротек + атровент)
- Комбивент (сальбутамол + атровент)

GINA: история и цели создания



- в 1993 г. Национальный институт сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute) США совместно с Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) создали Рабочую группу, результатом деятельности которой явилась разработка Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы – GINA.

Лечение бронхиальной астмы в соответствии со степенью тяжести

- GINA 1993-2002: «...терапия БА подразумевает ступенчатый подход, при котором объем терапии увеличивается при возрастании степени тяжести заболевания»

Степени тяжести/ ступени терапии	Симптомы	ПСВ или ОФВ ₁ Вариабельность ПСВ	Терапия выбора
Ступень I Интермиттирующая	Днем: < 1 в неделю Ночью: ≤ 2 в месяц Вне обострения проявлений астмы нет	≥ 80% <20%	<u>Поддерживающая терапия не требуется</u>
Ступень II Легкая персистирующая	Днем: >1 в неделю, но < 1 в день Ночью: > 2 в месяц Обострения могут нарушать активность	≥ 80% 20-30%	<u>ИГКС в низкой дозе</u>
Ступень III Средней тяжести персистирующая	Днем: ежедневно Ночью: > 1 в неделю. Обострения нарушают активность	60-80% >30%	<u>ИГКС в низкой или средней дозе + β2- агонист длит.действия</u>
Ступень IV Тяжелая персистирующая	Днем: постоянные Ночью: частые Ограничение физической активности	≤60% >30%	<u>ИГКС в высокой дозе + β2-агонист длит.действия + теофиллин и/или АЛП и/или СКС и др.</u>

**Лечение бронхиальной астмы
в соответствии со степенью тяжести
позволяет достигнуть контроля над
астмой только у 5% больных**



Сравнение результатов применения двух подходов к лечению бронхиальной астмы



Результаты исследований AIRE, GOAL и др. заставили изменить подход к лечению БА

лечение бронхиальной астмы должно
основываться на уровне контроля
заболевания, а не на степени тяжести.

GINA 2006:

Основные изменения

- Ранее использовавшееся деление БА по степени тяжести в настоящее время рекомендовано только для научных целей
- Вместо этого рекомендована классификация БА по уровню контроля с выделением:
 - контролируемой
 - частично контролируемой
 - неконтролируемой бронхиальной астмы

Критерии контроля над бронхиальной астмой

GINA 2006



Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение 1 недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели и/или... ...любая неделя с обострением***
Ограничение активности	Нет	Есть – любой выраженности	
Ночные симптомы/ пробуждения из-за БА	Нет	Есть	
Потребность в препаратах «скорой помощи»	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или $ОФВ_1$)*	Норма	$< 80\%$ от должного или лучшего показателя	
Обострения	Нет	≥ 1 за последний год**	

*Только у лиц в возрасте > 5 лет

**Каждое обострение требует немедленной переоценки адекватности терапии

*** По определению неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА

GINA 2006: принципы ступенчатой терапии



- Лечение бронхиальной астмы подразделяется на 5 шагов или ступеней, в зависимости от объема терапии, необходимого для достижения контроля над БА.
- Ступени 2-5 включают использование разнообразных схем поддерживающей терапии.
- На каждой последующей ступени объем терапии (количество препаратов и/или дозы) увеличивается.

GINA 2006: ступени терапии

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
β_2 – агонисты короткого действия по потребности				
Варианты поддерживающей терапии	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + β_2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + β_2-агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	АЛП	Средние или высокие дозы ИГКС	АЛП	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + АЛП	Теofilлин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедл. высвобождения		

Ступень 1: Препарат для облегчения

симптомов по потребности



- Предназначена только для пациентов, не получавших поддерживающей терапии и эпизодически испытывающих кратковременные (до нескольких часов) симптомы БА в дневное время (кашель, свистящие хрипы, одышка, возникающие ≤ 2 раз в неделю, или еще более редкие ночные симптомы), соответствующие определению контролируемой БА.
- В случае более частого появления симптомов или эпизодического ухудшения состояния пациентам показана регулярная поддерживающая терапия (Ступень 2 или выше) в дополнение к препаратам для облегчения симптомов по потребности (Уровень доказательности B).



Ступени 2-5 включают комбинацию препарата для облегчения симптомов (по потребности) с регулярной поддерживающей терапией.



Прекращение поддерживающей терапии

- Прекращение поддерживающей терапии возможно, если контроль над бронхиальной астмой сохраняется при использовании **минимальной** дозы поддерживающего препарата и отсутствии рецидива симптомов **в течение одного года** (Уровень доказательности D).

Причины развития астматического статуса (тяжёлого обострения бронхиальной астмы)

- Действие разнообразных инфекционных агентов
- Неадекватная глюкокортикоидная терапия
- Бесконтрольный прием спазмолитиков
- Ошибочное назначение β -блокаторов и препаратов раувольфии
- Длительное, избыточное применение седативных и снотворных препаратов
- Прием антигистаминных, антихолинергических, анальгетических средств
- Медикаментозная аллергия
- Осложнения специфической гипосенсибилизации
- Проведение бронхоскопии, интубации
- Физические нагрузки
- Неспецифические физические и химические агенты

Предвестником развития астматического статуса является потребность больного

- увеличить в 2-3 раза привычные дозы β -2 адреномиметиков. В этом случае необходимо изменить программу лечения вплоть до применения кортикостероидов или увеличения их доз, если больной получает стероидную терапию постоянно.

Критериями астматического статуса следует считать:

- устойчивость к симпатомиметикам и ксантиновым производным
- формирование непродуктивного кашля

Классификация

- А.Г. Чучалин выделяет 2 формы астматического статуса:
 - анафилактическую и
 - аллергически-метаболическую

- Т.А. Сорокина (Рига, 1987) выделяет 3 формы:
 - медленно развивающийся с нарастающей обструкцией бронхов (97%)
 - анафилактический и
 - анафилактоидный

- По тяжести выделяют 3 стадии астматического статуса (А.Г. Чучалин , 1985 г.)
 - I стадия – относительной компенсации
 - II стадия – декомпенсации или “немного легкого”
 - III стадия – коматозная (стадия гипоксемической или гиперкапнической комы)

Клинические признаки I стадии астматического статуса

(стадии относительной компенсации)

- Длительно некупирующийся приступ удушья
- Больные в сознании, адекватны.
- Заторможенность, психическая подавленность
- Бледный цианоз кожных покровов и видимых слизистых, потливость
- Тахипноэ от 24 до 40 дыхательных движений в мин
- Аускультативно: дыхание ослабленное, сухие рассеянные хрипы. Плохо выслушивается дыхание в нижних отделах легких (75%).
- Синусовая тахикардия (90-120 ударов/мин), устойчивая к действию сердечных гликозидов
- Артериальная гипертензия до 180/130 мм рт.ст
- Признаки острого легочного сердца (30%)
- Признаки острой дыхательной недостаточности – 1 ст (20%), 2 ст (80%)
- Показатели КЩС $PaO_2=70-60$ мм рт.ст., $PaCO_2=35$ мм рт.ст. или менее 35 в результате гипервентиляции, $pH=7,30-7,25$, $BE=+5$ мэкв/л-4 мэкв/л.

Клинические признаки 2 стадии астматического статуса (стадии “немого легкого”)

- Психомоторное возбуждение
- Дыхание поверхностное, тахипноэ 40-50 дыхательных движений в мин
- Влажные сероцианотичные кожные покровы или выраженный диффузный цианоз
- “Немое” легкое по данным аускультации
- Признаки острой дыхательной недостаточности 2-3 ст.
- Признаки острого легочного сердца (70%)
- Артериальная гипертензия у 70% больных и гипотензия – у 30%
- Тахикардия до 140 в минуту
- Показатели КЩС $P_{aO_2}=50-60$ мм рт.ст., $P_{aCO_2}=60-70$ мм рт.ст., $pH=7,25-7,10$, $BE=>5$ мэкв/л

Эта стадия характеризуется нарастанием бронхообструктивного синдрома и вентиляционных нарушений.

Клинические признаки III стадии астматического статуса

- Потеря сознания, которой предшествовали психотические проявления, делириозные эпизоды, судороги
- Холодные, сероцианотичные кожные покровы или выраженный диффузный цианоз
- “Немое” легкое
- У 70% больных тахипноэ 40-60 дыхательных движений в мин, у 30% - брадипноэ и неритмичность дыхания
- Пульс 150-160 уд/мин; нитевидный
- Признаки острого легочного сердца (100%)
- У 65% больных – острая сосудистая недостаточность
- Признаки острой дыхательной недостаточности 4 степени у 100% больных
- Показатели КЩС $P_{aO_2}=50-40$ мм рт.ст., $P_{aCO_2}=90$ мм рт.ст., $pH=7,10$.

В эту стадию вентиляционные расстройства наиболее выражены.

Лечение астматического статуса

Оно должно быть направлено:

- на ликвидацию блокады β -2 адренергических рецепторов бронхиального дерева
- улучшение бронхиальной проходимости и дренажной функции бронхов
- коррекцию нарушений газового состава и кислотно-щелочного состояния артериальной крови
- восстановление необходимого объема внутрисосудистой жидкости

Неотложная терапия I стадии астматического статуса

- Отмена симпатомиметиков
- Большие дозы глюкокортикоидов:
в/в струйно, капельно непрерывно или через каждые 3 ч преднизолон по 60 мг, гидрокортизон по 250 мг, до появления мокроты
Эуфиллин струйно, капельно до 1,5-2 г/сутки
- Инфузионная терапия: физиологический раствор, 5-10% р-р глюкозы, растворы Рингера, Гартмана, ацесоль, хлосоль, дисоль под контролем почасового диуреза 80-90 мл/ч и ЦВД ≤ 120 мм вод.ст
- Реополиглюкин и его аналоги 400-800 мл/сут. Гепарин 25-30 т. ед/сут
- Коррекция ацидоза
- Оксигенотерапия увлажненным подогретым кислородом
- Лечебная бронхоскопия инфекционным бронхоскопом

Неотложная терапия II стадии астматического статуса

- Неотложная лечебная бронхоскопия с посегментарным лаважем бронхов
- Массивные дозы глюкокортикоидов преднизолон 90-120 мг каждые 1,5-2 ч, гидрокортизон 500 мг каждые 1,5-2 ч до появления мокроты
- Искусственная вентиляция легких

Неотложная терапия III стадии астматического статуса

- ИВЛ в режиме гипервентиляции – абсолютное показание
- Массивные дозы кортикостероидов (преднизолон 120-240 мг каждые 1,5 часа, гидрокортизон 500 мг каждые 1,5 часа)
- Экстракорпоральная оксигенация
- Массаж легких прямым способом

Причины летальности на высоте астматического статуса

- Асфиксия
- Анафилактический шок
- Гиперкапническая кома с отеком легких
- Тяжелая легочно-сердечная недостаточность с остановкой дыхания и асистолией
- Фибрилляция желудочков
- Массивная тромбоэмболия легочной артерии