

ФАРМАКОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ОПТИМИЗАЦИЯ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С УЧЕТОМ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник¹

Проведено исследование влияния бронхолитических препаратов 3 групп (β_2 -адреномиметика — фенотерола, антихолинергического препарата — ипратропиума бромида и комбинированного препарата — фенотерол/ипратропиум бромид) на кардиогемодинамику у детей в периоде обострения бронхиальной астмы. Установлено, что наиболее существенное влияние неправильный выбор бронхолитического препарата оказывает на показатели давления и скорости кровотока в легочной артерии, митральном и трикуспидальном клапанах, а также способствует появлению признаков диастолической дисфункции миокарда правого и левого желудочков. Методом множественной регрессии построена модель прогнозирования риска развития кардиогемодинамических нарушений, позволяющая на основании анамнестических данных, а также результатов объективного и инструментального обследования больного в течение нескольких минут рассчитать вероятность развития негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при введении бронхолитических препаратов. Использование данной модели позволяет не только оптимизировать тактику купирования приступа бронхиальной астмы у детей, но и предотвратить формирование осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в будущем.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; терапия; бронхолитики; кардиогемодинамика.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным регламентирующим документам основной целью лечения обострений бронхиальной астмы (БА) у детей является быстрое уменьшение обструкции бронхиального дерева и гипоксемии, достигаемое назначением ингаляционных бронхолитических препаратов [5]. Эффективность терапии при этом зависит от многих индивидуальных, медицинских и социальных факторов (таких как возраст и пол пациента, продолжительность заболевания, наличие/отсутствие базисной терапии и степень тяжести приступа БА). Возможность развития нежелательных кардиогемодинамических эффектов после ингаляционного введения препаратов диктует необходимость учитывать исходное состояние сердечно-сосудистой (ССС) и вегетативной нервной систем (ВНС) ребенка [3, 4]. В повседневной практической деятельности выбор препарат во многом зависит от субъективного мнения врача. В связи с этим важно разработать доступный статистический инструмент, позволяющий учесть все вышеперечисленные факторы и подобрать с учетом индивидуальных особенностей пациента фармакологический препарат, оказывающий необходимое

терапевтическое действие и минимальное негативное влияние, как на локальный, так и системный кровоток.

Цель работы — оптимизация бронхолитической терапии у детей с обострением бронхиальной астмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было обследовано 82 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с приступом БА разной степени тяжести. Диагноз был верифицирован в соответствии с рекомендациями Национальной программы “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика” (2013) [5]. Критерии включения больных были следующие: пациенты с диагнозом БА, установленным не менее чем за 6 мес до начала исследования, наличие симптомов бронхиальной обструкции в виде одышки, приступообразного кашля; объем форсированного выдоха за 1 мин — 60–70 % от должных значений, прирост пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии после ингаляции бронхолитика более 12 %.

Пациенты, находящиеся в приступном периоде заболевания, были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе ($n = 28$) использовали селективный β_2 -адреномиметик (фенотерол, 0,5 мл, однократно, “Беротек”, Boehringer Ingelheim Italy), во 2-й группе ($n = 27$) — комбинированный препарат (фенотерол/ипратропиума бромид, 0,5 мл, однократно, “Беродуал”, Boehringer

¹ ГБОУ ВПО “Ростовский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29.

Ingelheim Italy), а в 3-й группе ($n = 27$) антихолинергический препарат (ипратропиума бромид, 0,5 мл, однократно, "Атровент", Boehringer Ingelheim Italy). Препараты применялись однократно ингаляционно. Протокол локального этического комитета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России № 9 от 12.03.2013 г.

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальный осмотр (пальпация, перкуссия и аускультация легких и сердца), лабораторные исследования. До начала и после окончания бронхолитической терапии исследовано состояние сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем с определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), артериального давления (АД), ПСВ; записана кардиоинтервалограмма (КИГ), позволяющая оценить коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF) [1], электрокардиограмма (ЭКГ), с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) изучены параметры кардиогемодинамики.

Ультразвуковое исследование сердца проводили на сканере VIVID-3, General Electric, США, с использованием трансторакального матричного датчика 3,5 МГц в положении больного лежа на спине или на левом боку по стандартной методике. Исследование диастолической функции ЛЖ проводили с применением импульсно-волнового доплера из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца путем измерения трансмитрального потока, скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) и скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ в фазу систолы предсердий (пик А). Далее определялось отношение максимальных скоростей трансмитрального потока в фазы раннего диастолического наполнения ЛЖ и систолы предсердий (Е/А). Гемодинамические параметры правых отделов измеряли по аналогичной методике с использованием всех доплеровских режимов. Определяли скорость раннего диастолического наполнения ПЖ (пик Е) и скорость позднего диастолического наполнения ПЖ (пик А), рассчитывали отношение Е/А.

Статистическую обработку проводили с помощью набора прикладных программ "Microsoft Office 2000Pro" for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997). Также для статистического анализа применялась компьютерная программа "STATISTICA 6.0". Анализ включал определение средних арифметических величин и коэффициентов корреляции. Модель для определения риска развития кардиогемодинамических нарушений на фоне бронхолитической терапии у детей с БА была построена методом множественной регрессии [2]. Для оценки прогностической значимости показателей, входящих в модель, был предпринят многомерный пошаговый регрессионный анализ. Надежность связи между факторами в модели оценивали с помощью F -критерия Фишера [6]. Если экспериментальный F -критерий Фишера значимо превышал критическую величину, то надежность выбранной системы призна-

ков считали статистически достоверной. Рассчитанные коэффициенты раздельной детерминации отражали частное влияние каждого фактора на течение заболевания. Кроме того, были рассчитаны такие статистические показатели эффективности модели прогнозирования как чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что все препараты достаточно быстро купируют бронхообструкцию: зарегистрировано достоверно значимое повышение показателей ПСВ у всех детей ($p < 0,001$) через 15 мин после окончания ингаляции препаратов. При этом максимальный прирост ПСВ (22,40 %) отмечен у пациентов 2-й группы ($p = 0,028$), тогда как в 1-й группе он составил 20,20 % ($p = 0,034$), а в 3-й — 17,70 % ($p = 0,047$). Это обусловлено тем, что при совместном использовании короткодействующего β_2 -агониста и антихолинергического препарата отмечается активация не только β_2 -адренорецепторов, локализованных преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей, но и холинорецепторов, расположенных в основном в проксимальных отделах.

При использовании бронхолитиков нами был зарегистрирован ряд изменений кардиогемодинамических параметров. Так, при применении фенотерола отмечена тенденция к возрастанию АД: систолическое давление до ингаляции составляло ($111,42 \pm 2,13$) мм рт. ст., после ингаляции — ($115,12 \pm 1,82$) мм рт. ст., диастолическое давление до ингаляции — ($72,69 \pm 1,31$) мм рт. ст., после — ($74,23 \pm 1,48$) мм рт. ст. Также у пациентов 1-й группы было зарегистрировано увеличение на 15,9 % показателей скорости кровотока и давления на легочной артерии (ЛА). После применения препаратов других групп аналогичных тенденций не выявлено: ингаляции ипратропиума бромида сопровождались увеличением скоростных показателей на ЛА только на 6 %, а после назначения фенотерола/ипратропиума бромида — лишь на 2,9 %. Важно отметить, что у пациентов 1-й группы было зарегистрировано достоверное повышение давления на клапанах ЛА ($p = 0,002$). Следовательно, применение фенотерола может способствовать формированию легочной гипертензии из-за активации нейрорецепторного аппарата и дополнительного спазма артериол.

При изучении кардиогемодинамических взаимоотношений в правых отделах сердца оказалось, что у пациентов всех 3 групп повышена скорость транстрикуспидального кровотока, причем максимально у детей, получавших ингаляции с фенотеролом ($p = 0,016$). Показатели скорости кровотока на трикуспидальном клапане, напротив, снизились во всех 3 группах обследованных пациентов: в первой — на 0,1 %, во второй — на 7,6 %, в третьей — на 4,7 % ($p = 0,001$). Это умеренное уменьшение скорости транстрикуспидального

диастолического потока в фазу медленного диастолического наполнения в сочетании с увеличением скорости раннего диастолического наполнения является признаком диастолической дисфункции миокарда правого желудочка у больных БА. Подтверждением этому является также зарегистрированное снижение показателя E/A на трикуспидальном клапане (ТК) у пациентов, получивших фенотерол. В группах же больных, ингалировавшихся комбинированным препаратом фенотерол/ипратропиум бромид или ипратропиума бромидом, напротив, отмечена нормализация данного параметра соответственно у 7,4 и 7,14 % больных.

Изменения кровотока в левых отделах сердца на фоне ингаляционной терапии были менее выражены: показатели скорости и давления на митральном клапане в систолу желудочков не имели достоверных отличий ($p > 0,05$) у всех обследованных пациентов. Однако зарегистрирована тенденция к повышению скорости кровотока в периоде систолического сокращения левого желудочка и показателя скорости кровотока на митральном клапане (МК), причем прирост значений в 1-й группе составил 11,3 %, тогда как во 2-й — 5,3 %, а в 3-й — лишь 2,7 % ($p = 0,042$). Несмотря на то, что на фоне проводимой терапии не отмечено снижения менее 1,0 отношения скорости раннего наполнения к скорости позднего наполнения, характеризующего диастолическую функцию левого желудочка, у пациентов 1-й группы выявлено снижение показателя МК E/A более чем на 6,7 %, в то время как у детей 2-й группы данный показатель снизился не столь выра-

женно (1,7 %) ($p = 0,038$), а у пациентов 3-й группы, напротив, увеличился на 0,5 % ($p = 0,031$). Увеличение скорости кровотока и давления МК А после фенотерола обусловлены повышением давления в полости левого предсердия в результате дополнительного спазма сосудов в системе малого круга кровообращения на фоне активации адренорецепторов, расположенных на гладкомышечных клетках.

Наиболее существенное влияние выбор бронхолитического препарата оказывает на давление и скорость кровотока на легочной артерии, МК, ТК, а также снижение значения E/A на МК и ТК. Поэтому именно эти параметры были выбраны нами для расчета риска кардиогемодинамических нарушений (РКН), как максимально точно отражающие изменения на фоне проводимой ингаляционной терапии.

Следовательно, при проведении бронхолитической терапии в дальнейшем возможно развитие кардиогемодинамических изменений, о чем свидетельствует ряд показателей. При этом наиболее высокие значения показателя РКН зарегистрированы у детей, получающих фенотерол, РКН = $(0,54 \pm 0,04)$, тогда как при применении ипратропиума бромида РКН составил $(0,45 \pm 0,05)$, и наименьшие его значения отмечены в группе больных, получавших ингаляции с комбинированным препаратом фенотерол/ипратропиум бромид — $(0,38 \pm 0,04)$. Таким образом, при повторных обострениях БА предпочтение для их купирования следует отдавать комбинации фенотерол/ипратропиум бромид. Методом множественной регрессии нами была по-

Коэффициенты риска развития кардиогемодинамических нарушений у детей с бронхиальной астмой на фоне бронхолитической терапии (прогностическая модель)

Исходный показатель	Условное сокращение	Ранжирование признака	Коэффициент в модели
Свободный член уравнения			- 0,334
Препарат	ПР	1-фенотерол 2-фенотерол/ипратропиума бромид 3-ипратропиума бромид	- 0,082
Возраст	В	Года	- 0,029
Пол	П	1 — мужской, 0 — женский	0,026
Продолжительность заболевания	ПЗ	Года	0,009
Продолжительность базисной терапии	ПБТ	Месяцы	- 0,024
Отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям	Н	1 — отягощена, 0 — не отягощена	- 0,047
ПСВ до ингаляции	ПСВ	%	- 0,001
ЧСС до ингаляции	ЧСС	ударов в минуту	- 0,007
Тяжесть приступа	ТП	1 — легкий, 2 — среднетяжелый, 3 — тяжелый	0,034
LF/HF	LF/HF		-0,013
Множественный коэффициент корреляции		0,86	
Множественный коэффициент детерминации		0,93	
Множественный коэффициент детерминации остатков		0,12	
F-критерий		27,1	
p		< 0,001	

Примечание: LF/HF коэффициент вагосимпатического баланса.

строена модель прогнозирования риска развития кардиогемодинамических нарушений, позволяющая на основании анамнестических данных, а также результатов объективного и инструментального обследования больного в течение 5 мин рассчитать вероятность развития негативных изменений при введении бронхолитических препаратов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как повышение артериального давления, увеличение показателей скорости кровотока и давления на ЛА, снижение значений Е/А на ТК и МК.

С помощью метода множественной регрессии нами были определены значения основных коэффициентов в уравнении модели для расчета РКН (таблица).

Использование данной модели применимо в практическом здравоохранении. Рассчитанные методом множественной регрессии коэффициенты необходимо умножить на значения исходных индивидуальных показателей конкретного пациента: возраст (В), пол (П), продолжительность заболевания (ПЗ), продолжительность базисной терапии (ПБТ), отягощенная наследственность (Н), ПСВ, ЧСС, тяжесть приступа (ТП), значения LF/HF, с учетом группы лекарственного препарата (ПР), который планируется назначить пациенту. Полученные произведения следует суммировать, отняв величину свободного члена уравнения множественной регрессии.

Математическое выражение для расчета РКН имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{РКН} = & (-0,334) + \text{ПР} \cdot (-0,082) + \text{В} \cdot 0,029 + \\ & + \text{П} \cdot 0,026 + \text{ПЗ} \cdot 0,009 + \text{ПБТ} \cdot (-0,024) + \\ & + \text{Н} \cdot 0,047 + \text{ПСВ} \cdot (-0,001) + \text{ЧСС} \cdot 0,007 + \\ & + \text{ТП} \cdot 0,034 + \text{LF/HF} \cdot 0,013. \end{aligned}$$

Индивидуальный показатель коэффициента РКН необходимо интерпретировать следующим образом:

РКН > 0,8 — высокий риск развития кардиогемодинамических нарушений;

$0,6 \leq \text{РКН} \leq 0,8$ — средний риск развития кардиогемодинамических нарушений;

РКН < 0,6 — низкий риск развития кардиогемодинамических нарушений.

Данная математическая модель была апробирована в детской городской больнице № 2 у 52 детей с БА. Диагностическая чувствительность модели составила 93 %, что позволяет правильно подобрать бронхолитическую терапию детям с приступом удушья. Таким образом, создание модели по расчету РКН имеет существенное научное и практическое значение.

Полученное значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,93$) в данной модели свидетельствует о высокой детерминационной значимости совокупности всех изучаемых показателей для определения величины риска развития кардиогемодинамических нарушений у пациентов с БА на фоне бронхолитической терапии. При этом необходимо отметить, что коэффициент множественной корреляции равен 0,86, что говорит о

сильном взаимном влиянии факторов, включенных в данную модель. Величина критерия Фишера F , составившая 27,1 ($p < 0,001$), указывает на высокую статистическую значимость регрессионной модели.

Также необходимо учесть, что предложенная модель позволяет очень быстро в течение нескольких минут рассчитать величину риска кардиогемодинамических нарушений и, следовательно, профилактировать развитие серьезных нарушений со стороны ССС на фоне применения нейротропных бронходилататоров у детей, страдающих БА в будущем.

В настоящее время разработаны схемы купирования бронхообструкции у детей в периоде обострения заболевания в зависимости от степени тяжести приступа [5]. Так, при нетяжелых приступах БА рекомендуется использовать короткодействующие β_2 -агонисты, при средней тяжести и тяжелом обострении БА возможно повторное назначение β_2 -агонистов короткого действия, а синергетический эффект достигается добавлением к β_2 -агонистам м-холиноблокатора (ипратропия бромид) или использованием препаратов с фиксированной комбинацией ипратропия бромид + β_2 -агонист. Однако применение данной схемы не позволяет учитывать индивидуальные особенности организма ребенка, страдающего бронхиальной астмой (его пол, возраст, продолжительность заболевания и другие аспекты). А также не уделяется должного внимания состоянию ССС в приступном периоде БА, что может повлечь за собой развитие ряда тяжелых осложнений [7].

Поэтому использование предложенной нами модели в практической деятельности при проведении бронхолитической терапии детей с БА может оказать существенную помощь врачу в выборе оптимальной тактики ведения пациентов в периоде обострения заболевания. Так, при поступлении ребенка с приступом БА врачу достаточно опросить больного для определения таких параметров как пол, возраст, продолжительность заболевания и базисной терапии, наличия отягощенного аллергологического анамнеза, затем оценить тяжесть приступа, определить величину ПСВ, ЧСС и коэффициента вагосимпатического баланса. После этого в течение нескольких минут по формуле рассчитывается величина РКН в зависимости от группы препарата, который планируется назначить пациенту, и предпочтение отдается тому лекарственному средству, использование которого будет сопровождаться минимальными значениями РКН.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное обследование больных БА в периоде обострения заболевания должно быть использовано для выявления ранних функциональных изменений со стороны ССС, являющихся предикторами развития возможных осложнений в будущем (легочной гипер-

тензии, диастолической дисфункции миокарда правого или левого желудочка).

2. Разработанная модель расчета риска развития кардиогемодинамических нарушений на фоне бронхолитической терапии позволяет оптимизировать тактику купирования приступа БА: если при расчете значений РКН по формуле для определенного препарата (1-фенотерол, 2-фенотерол/ипратропиума бромид или 3-ипратропиума бромид) значения коэффициента более 0,8 следует отказаться от использования данного препарата в пользу другого лекарственного средства с меньшими значениями РКН, снижая тем самым вероятность формирования сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаек, *Азбука анализа вариабельности сердечного ритма*, электронная версия, Ставрополь (2012).

2. В. П. Боровиков, *STATISTICA, искусство анализа данных на компьютере*, Санкт-Петербург (2001).
3. А. А. Лебедеко, О. Е. Семерник, *Фундамент. исслед.*, № 1 – 2, 157 – 161 (2013).
4. А. А. Лебедеко, Т. Д. Тараканова, О. Е. Семерник, *Валеолог.*, № 1, 48 – 54 (2013).
5. *Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”*, Оригинал-макет, Москва (2013).
6. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*, Медиа Сфера, Москва (2003).
7. А. А. Лебедеко, О. Е. Семерник, *Вестник нов. мед. технологий*, XX(2), 208 – 212 (2013).

Поступила 24.04.15

OPTIMIZATION OF BRONCHODILATOR THERAPY FOR CHILDREN DURING ASTHMA EXACERBATION WITH ALLOWANCE FOR THE RISK OF DEVELOPMENT OF CARDIOHEMODYNAMIC DISORDERS

A. Lebedenko and O. Semernik

Rostov State Medical University, Nakhichevanskii per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

We have studied the effect of bronchodilator drugs representing three groups – b2-adrenomimetic (fenoterol), anticholinergic (ipratropium bromide), and combined preparation (fenoterol/ipratropium bromide) – on cardiohemodynamics in children with acute asthma exacerbation. It is established that incorrect choice of bronchodilator most significantly influences the parameters of blood pressure and blood flow rate in the pulmonary artery, mitral and tricuspid valves, and also contributes to the appearance of signs of diastolic dysfunction of the right and left ventricles. A model predicting the risk of cardiohemodynamic violations was created using the multiple regression method, which allows the probability of negative changes in the cardiovascular system on the background of bronchodilator therapy to be calculated within several minutes using data on the medical prehistory and the results of objective and instrumental examination of a patient. Using this model it is possible to optimize the bronchodilator treatment of acute asthma in children and also to prevent the formation of future complications of the cardiovascular system.

Keywords: bronchial asthma; children; therapy; bronchodilators; cardiohemodynamics.