

Л.Н. Приступа, Т.О. Гуйва\*, В.В. Кмита  
Сумський державний університет,  
\*КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня»

## Ефективність застосування небулайзерної терапії у лікуванні загострень бронхіальної астми

**Б**ронхіальна астма (БА) – одна з актуальних проблем медицини. Вона належить до числа найпоширеніших захворювань людини. Нині у світі на цю хворобу страждають близько 300 млн людей, причому в переважній більшості пацієнтів БА є неконтрольованою. Поширеність БА в різних популяціях становить від 2 до 25,5% та залежить від низки чинників: експозиції алергенів, забруднення навколишнього середовища, харчового раціону, імунної реактивності та генетичних особливостей людини. У багатьох країнах світу статистика свідчить про тенденцію до зростання захворюваності, інвалідності та смертності, зумовлених БА. В Україні на БА хворіють 5% населення, тобто 2,3 млн осіб.

Нині БА є однією з найчастіших причин викликів бригад швидкої медичної допомоги. Причому, кожен другий пацієнт потребує повторного виклику, а кожний третій – госпіталізації. Таким чином, БА залишається досить частою причиною звернення хворих по медичну допомогу і, враховуючи можливість розвитку тяжких і навіть фатальних ускладнень, потребує надання адекватної невідкладної допомоги на догоспітальному етапі.

Особливо важливим в невідкладних ситуаціях є застосування препаратів локально, коли необхідно мінімізувати час від моменту введення препарату до настання ефекту, а також у тих випадках, коли є необхідність використовувати відносно велику дозу препарату, але при цьому зменшити його системний вплив, щоб уникнути розвитку небажаних ефектів. Відомо, що всмоктування ліків через слизову оболонку дихальних шляхів відбувається в 20 разів швидше, ніж при прийомі таблетованих форм. Терапевтичний ефект ліків у формі аерозолі досягається при меншій дозі речовини за рахунок великої сумарної площі впливу, при тому що максимальні концентрації лікарської речовини зосереджені саме в зоні патології.

Сучасним методом ліквідації тяжкого загострення БА є небулайзерна терапія, мета якої – доставка

терапевтичної дози препарату в аерозольній формі безпосередньо у бронхи хворого та отримання швидкого клінічного ефекту. Використання небулайзерів при загостренні БА дає змогу місцево вводити високі дози бронхолітиків, при цьому інгальована речовина практично не всмоктується в кров і не чинить побічну дію на інші органи і системи, як це буває при прийомі таблеток або застосуванні ін'єкцій. Таким чином, за допомогою небулайзерної терапії досягається висока місцева активність інгаляційних препаратів, що дає змогу не лише ефективно зменшувати прояви бронхоспазму, а й значною мірою знижувати частоту системних побічних ефектів лікарських засобів.

**Основними показаннями до застосування небулайзерів на догоспітальному етапі лікування БА є:**

- необхідність використання високих доз препаратів;
- цілеспрямована доставка препарату в дихальні шляхи;
- ускладнення від застосування звичайних доз лікарських засобів;
- тяжкість стану пацієнта (відсутність ефективного вдиху);
- пацієнт віддає перевагу небулайзерній терапії.

**До переваг небулайзерної терапії належать:**

- відсутність необхідності в координації дихання з надходженням аерозолі;
- можливість використання високих доз препарату і швидкого отримання фармакодинамічної відповіді;
- безперервна подача дрібнодисперсного лікарського аерозолі;
- швидке і значне поліпшення стану внаслідок ефективного надходження в бронхи лікарської речовини;
- технічна простота інгаляції.

В Україні на сьогоднішній день зареєстровано небуліноземних і вітчизняних виробників, зокрема Небутамол

(сальбутамол) та Небуфлюзон (флютиказону пропіонат; Юрія-Фарм). Небули Небутамолу – 2 мл, в 1 мл – 1 мг діючої речовини сальбутамолу. Небули Небуфлюзону – 2 мл, в 1 мл – 1 мг флютиказону пропіонату.

**Метою нашого дослідження** було вивчення клінічної ефективності та безпечності лікування загострень БА небулізованими препаратами Небутамолом та Небуфлюзоном порівняно з традиційним лікуванням.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 пацієнти з діагнозом БА, які поступали в пульмонологічне відділення КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня» із загостреннями середньої тяжкості та тяжкими. Вік пацієнтів становив від 21 до 58 років. Серед обстежених переважали жінки – 89 (87,3%), чоловіків було 13 (12,7%). Тривалість захворювання становила від 7 до 15 років. Загострення середньої тяжкості було у 61 хворого (59,8%), тяжке – у 41 (40,2%).

Пацієнтів було рандомізовано у дві групи репрезентативні за статтю, віком, тривалістю захворювання та тяжкістю загострення. 1-шу групу склали 54 хворих на БА, яким було призначено небулайзерну терапію Небутамолом (сальбутамолом) згідно з рекомендаціями GINA (2011) та Небуфлюзоном (флютиказону пропіонат) по 1–2 мг двічі на добу за допомогою Юлайзера (Україна). 2-гу групу склали 48 пацієнтів, які отримували сальбутамол у вигляді дозованого інгалятора згідно з рекомендаціями, системні глюкокортикостероїди (ГКС) у дозі в перерахунок на преднізолон 30 мг/добу та еуфілін внутрішньовенно. Усі пацієнти за потреби отримували кисень. Лікування здійснювалось протягом 7–10 днів, потім всім пацієнтам було відкориговано базисне лікування, на якому вони були виписані на амбулаторний етап терапії.

Для оцінки ефективності лікування вивчали його вплив на клінічні показники: вираженість задишки, ядухи, кашлю, порушення сну та загального стану. Оцінку контролю БА з боку пацієнта здійснювали за допомогою індивідуального тесту з контролю БА (АСТ), який заповнювався пацієнтами самостійно, на початку лікування та через 1 міс після лікування. Хороший контроль БА за АСТ відповідав 20 балам, частковий – 18–20 балам, відсутність контролю – ≤15 балів. Проводили спірометрію до лікування, через 7 днів та 1 міс від його початку, загальноприйнятні методи обстеження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методу варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента та коефіцієнта кореляції за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2000.

### Результати дослідження та їх обговорення

1-ша група включала 33 (61,1%) хворих із загостреннями середньої тяжкості та 21 (38,9%) – з тяжким; 2-га група – 28 (58,3%) та 20 (41,7%) пацієнтів відповідно. Загострення БА в обстежених пацієнтів 1-ї групи найчастіше було зумовлене контактом з причинно-значущим алергеном, порушенням режиму базисного лікування та неадекватними дозами препаратів, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), прийомом протипоказаних медикаментозних препаратів (табл. 1).

Слід зазначити, що в 10 пацієнтів (18,5%) 1-ї групи та у 8 (16,7%) – 2-ї групи загострення були пов'язані з впливом двох чинників.

Оцінка контролю БА до госпіталізації показала його наявність лише у 9,3% пацієнтів 1-ї групи та

у 10,4% – 2-ї групи. Частковий контроль спостерігався у 35,2 та 33,3% пацієнтів відповідно, а відсутність контролю – більше ніж у половини хворих обох груп (табл. 2).

Аналіз контролю БА через 1 міс показав зростання частки контрольованої БА у 2,4 разу в 1-ї групі та в 1,6 разу – в 2-ї групі, але він залишався вірогідно нижчим порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ; табл. 3). Частково контрольована БА зустрічалась в 1,8 разу частіше у хворих 1-ї групи та в 1,5 разу – 2-ї групи. Відсутність контролю зменшилась у 3,8 разу у хворих 1-ї групи та у 2,1 разу – 2-ї групи.

Контроль захворювання за бальною оцінкою виріс у хворих 1-ї групи в 1,6 разу, 2-ї групи – в 1,3 разу, але був вірогідно нижчим порівняно з таким у 1-ї групі ( $p < 0,05$ ; табл. 4).

Через 7 днів спостереження у пацієнтів з БА відмічена вірогідна позитивна динаміка самооцінки клінічних симптомів БА. Так, задишка зменшувалась у хворих 1-ї групи в 1,8 разу, 2-ї групи – в 1,6 разу, напади ядухи – в 1,7 та 1,2 разу, кашель – в 1,5 та 1,4 разу відповідно. Порушення сну та загальна слабкість реєструвались вірогідно рідше у хворих 1-ї групи порівняно з 2-ю групою.

Таблиця 1. Структура причин загострення БА

| Причини загострення                           | 1-ша група, n=54 |      | 2-га група, n=48 |      |
|---|------------------|------|------------------|------|
|   | n                | %    | n                | %    |
| ГРВІ  | 7                | 13   | 5                | 8,9  |
| Порушення базисної терапії                    | 18               | 33,3 | 12               | 21,4 |
| Контакт з алергеном                           | 28               | 51,9 | 24               | 42,9 |
| Прийом протипоказаних медикаментозних засобів | 2                | 3,7  | 3                | 5,4  |
| Неадекватні дози базисних препаратів          | 9                | 16,7 | 11               | 19,6 |

Таблиця 2. Показники контролю БА

| Контроль               | 1-ша група, n=54 |      | 2-га група, n=48 |      |
|------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                        | n                | %    | n                | %    |
| Контрольована          | 5                | 9,3  | 5                | 10,4 |
| Частково контрольована | 19               | 35,2 | 16               | 33,3 |
| Неконтрольована        | 30               | 55,6 | 27               | 56,3 |

Таблиця 3. Показники контролю БА у досліджуваних групах через 1 міс

| Контроль               | 1-ша група, n=54 |      | 2-га група, n=48 |      |
|------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                        | n                | %    | n                | %    |
| Контрольована          | 12               | 22,2 | 8                | 16,7 |
| Частково контрольована | 34               | 63   | 24               | 50   |
| Неконтрольована        | 8                | 14,8 | 13               | 27,1 |

Таблиця 4. Динаміка рівня контролю БА

| АСТ, бали        | До лікування | Через 1 міс |
|------------------|--------------|-------------|
| 1-ша група, n=54 | 11,8±0,27    | 18,3±0,61*  |
| 2-га група, n=48 | 12,2±0,19    | 16,2±0,78*  |

Примітка: \*вірогідність ( $p < 0,05$ ) відмінності показників між групами.

Таблиця 5. Динаміка симптомів БА

| Симптоми, бали     | 1-ша група, n=54 |              |             | 2-га група, n=48 |              |             |
|--------------------|------------------|--------------|-------------|------------------|--------------|-------------|
|                    | До лікування     | Через 7 днів | Через 1 міс | До лікування     | Через 7 днів | Через 1 міс |
| Задихка            | 5,6±0,87         | 3,2±0,15     | 2,7±0,18    | 5,5±0,79         | 3,6±0,12*    | 2,9±0,17    |
| Ядуха              | 5,8±0,92         | 3,4±0,19     | 3,2±0,13    | 5,9±0,83         | 4,7±0,44*    | 3,4±0,19    |
| Кашель             | 4,8±0,71         | 3,1±0,17     | 2,7±0,12    | 4,5±0,69         | 3,2±0,18*    | 2,5±0,12    |
| Порушення сну      | 6,4±0,36         | 3,8±0,34     | 2,8±0,36    | 6,3±0,54         | 4,9±0,28*    | 2,7±0,26    |
| Загальна слабкість | 5,2±0,43         | 2,8±0,15     | 2,1±0,09    | 5,1±0,38         | 3,9±0,71*    | 2,2±0,18    |

Примітка: \*вірогідність ( $p < 0,05$ ) відмінності показників між групами.

При цьому слід зазначити, що задихка у хворих 1-ї групи була вірогідно нижчою порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ). Частота нападів ядухи також у хворих 1-ї групи була вірогідно нижчою порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ ; табл. 5).

Аналіз вираженості клінічних симптомів через 1 міс показав, що клінічні симптоми були порівнянними у хворих обох груп. Отримані результати свідчать про ідентичну клінічну ефективність обох методів лікування. Слід зазначити, що встановлено перевагу небулайзерної терапії загострень БА у швидкості настання клінічного ефекту, що було встановлено на 7-й день лікування, відсутність її побічної дії та вищий контроль захворювання.

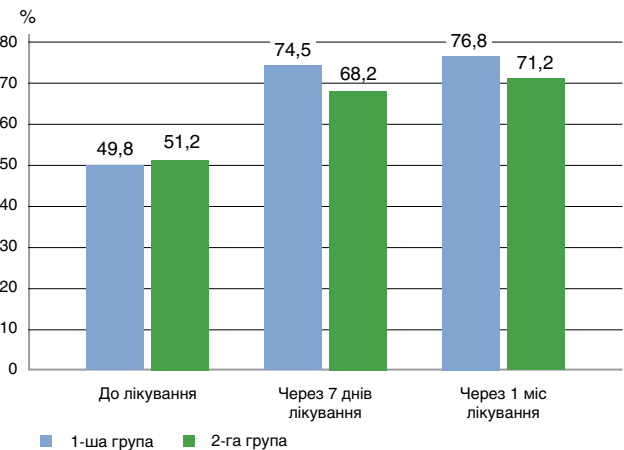
Показник ОФВ<sub>1</sub> до початку лікування, на 7-й день та через 1 міс представлено на рисунку.

1-ша група: 49,8±2,38 (до лікування); 74,5±3,09 (на 7-й день лікування); 76,8±3,52 (через 1 міс); 2-га група: 51,2±2,47; 68,2±2,18; 71,2±2,84 відповідно.

Системні ГКС розглядаються GINA як препарати першої лінії терапії загострень БА середньої тяжкості та тяжких, що сприяє швидшому розрешенню бронхіальної обструкції і значному зниженню числа загострень БА після виписки хворих зі стаціонару. Проте їх застосування навіть короткими, але частими курсами супроводжується високим ризиком розвитку побічних ефектів. Системні ГКС діють відносно повільно – їх ефект настає не раніше ніж через 6–24 год після початку терапії.

Водночас отримані результати клінічних досліджень про більш швидку – протягом 3 год – дію ГКС при інгаляційному призначенні. Це може бути пов'язано з «прямою» судинозвужувальною дією ГКС на слизову оболонку бронхів з подальшим зменшенням ексудації плазми та продукції мокротиння в дихальних шляхах, а також з відновленням чутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів до симпатоміметиків. У дослідженні I. Aziz і B. Lipworth болюсне введення інгаляційного ГКС в дозі 1,6 мг вже протягом 2 год призводило до відновлення чутливості  $\beta_2$ -адренорецепторів у пацієнтів, що приймали  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії.

J. Toogood і співавт. в рандомізованому перехресному дослідженні встановили, що для рівноцінного зниження вмісту кортизолу плазми співвідношення доз небулізованого ГКС та таблетованого преднізолону для хворих з тяжким загостренням БА становить 1:7,6. Таким чином, небулізований ГКС у дозі 2–4 мг/добу біоеквівалентний преднізолону *per os* у дозі 30–60 мг/добу. Результати численних контрольованих досліджень з високим рівнем доказовості продемонстрували, що терапія тяжких загострень БА небулізованим флютиказоном (2–4 мг/добу) порівнянна з системними ГКС щодо впливу на функціональні параметри (ПШВ, ОФВ<sub>1</sub>,

Динаміка ОФВ<sub>1</sub> у ході різних методів лікування

SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>), а за впливом на клінічні показники і ризик розвитку побічних ефектів перевершує їх.

Так, в нашому дослідженні ми оцінили ефективність і безпеку застосування небулізованого флютиказону пропіонату в поєднанні з небулізованим салбутамолом і традиційної схеми лікування загострень БА (перорального преднізолону, парентерального еуфіліну та салбутамолу у вигляді дозованого інгалятора) у хворих із середньотяжкими та тяжкими загостреннями. Оцінка ефективності лікування, проведена через 7 днів з огляду на клінічні симптоми, показник ОФВ<sub>1</sub>, ступінь контролю БА, показала, що застосування небулайзерної терапії забезпечує швидший клінічний ефект. Через 1 міс лікування встановлено, що вираженість клінічних симптомів порівнянна при лікуванні обома методами, проте показник ОФВ<sub>1</sub> та контроль БА були вірогідно вищими у хворих 1-ї групи порівняно з такими у 2-й групі.

## Висновки

1. Застосування Небутамолу та Небуфлюзону для лікування загострень БА середньої тяжкості та тяжких показало їх хорошу переносимість та відсутність побічної дії.
2. Небулайзерна терапія Небутамолом і Небуфлюзоном дає змогу забезпечити швидший ефект лікування порівняно із застосуванням системних ГКС.
3. Ефективність небулайзерної терапії загострень БА Небутамолом і Небуфлюзоном порівнянна з ефективністю традиційної терапії.
4. Контроль БА був вірогідно вищим у хворих, які отримували небулайзерну терапію.