

Насоки в лечението на острия астматичен пристъп в детската възраст

Д-р Валери Исаяев, гл. асистент

Клиника по детски болести, УМБАЛ „Александровска“, София

Лечението на острия астматичен пристъп (ОАП) в детската възраст продължава да бъде сериозно предизвикателство за педиатрите и общопрактикуващите лекари, независимо от усъвършенстваните възможности, предоставени от съвременната медицинска наука и практика. В последните години са налице многобройни анализи, чиято цел е да дефинират оптималния терапевтичен план за лечение на острия астматичен пристъп, съобразени с базирани на науката доказателства.

Безспорно необходими, основните наръчници, съдържащи такива планове, показват и известни различия, които са и основа за дискусии. Като илюстрация на този проблем са резултатите от сравняването на препоръките в наръчниците за клинична практика и съобщенията на лекарите за лечението на ОАП в 11-те най-големи педиатрични спешни отделения в Австралия и Нова Зеландия, участващи в проучването (PREDICT) Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative. Тези резултати показват сходство между препоръките и прилаганото на практика лечение на лекия и средно тежкия астматичен пристъп, и значителни различия при лечението на тежкия и живото-заплашващ пристъп, вероятно дължащи се на ограничени доказателства за ефективност.¹ Това е и основание да се препоръча продължаване на работата в тази насока. Други интересни публикации сравняват препоръките на някои от основните издания за лечение и превенция на астмата.

В настоящия момент основните дискусии при лечението на ОАП при децата са в следните направления:

Инхалаторното прилагане на бързо действащия β_2 -агонист – голямо-обемн спейсър или небулизатор?

Има достатъчно доказателства, че дозираният аерозол, прилаган с голямо-обемн спейсър, е толкова ефективен, колкото и небулизатора за инхалация на бронходилататор при лечение на средно тежък и тежък астматичен пристъп,²⁻⁴

включително и при деца под 2-годишна възраст.⁵ При лек пристъп са достатъчни 2 до 4 впръсквания Salbutamol, докато при средно тежък и тежък астматичен пристъп са необходими 10 впръсквания. През това време е проблематично погаването на кислород, ако това е необходимо, освен ако не се използва назална канюла. Според наръчника **British Guideline on the Management of Asthma** на BTS (British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁵ вероятността да получат тахикардия и хипоксия е по-малка при децата, използващи спейсър, отколкото при тези, използващи небулизатор. Актуализираното през август 2007 г. издание на **National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma**⁶, както и актуализираното през 2006 година издание на **GINA**,⁷ не посочват такива различия. В **EPR 3** се споменава, че небулизиращата терапия може да се предпочитат при пациенти, които не могат да кооперират ефективно в използването на дозиран аерозол поради възраст, повишена възбудимост или поради тежестта на пристъпа.

Интермитентна или постоянна инхалация?

Салбутамол е селективен агонист и поради това постига своя максимален бронходилататорен ефект в относително ниски дози. Повишаването на дозата не увеличава абсолютната бронходилатация, но удължава бронходилататорния ефект. Поради това инхалациите с бронходилататор през 20 минути са по-ефективни, отколкото постоянната часова инхалация. От друга страна непрекъснатата часова инхалация в ниска доза (0.15 mg/kg в 5 ml) е най-ефективна, понеже осигурява постоянна стимулация на β_2 -рецепторите^{8, 9} и предотвратява възобновяването на бронхоконстрикцията, което е възможно при интермитентното инхалиране. Според **BTS** постоянните инхалации не са с по-голямо предимство, отколкото интермитентните в същата доза за час. **EPR 3** цитира Camargo et al., 2003; Pardo et al., 1993, според които постоянната инхалация на бързо действащ β_2 -агонист може да бъде по-ефективна при по-тежък пристъп.

Levabuterol или salbutamol

ОАП обичайно се лекува със salbutamol. Той е рацемична смес от (R)-salbutamol и (S)-salbutamol, но бронходилататорният ефект на салбутамол основно се дължи на дясно-въртящия се изомер (R)-salbutamol, levabuterol. Прилага се в доза 0.075 mg/kg (минимална доза 1.25 mg) на всеки 20 min, последвани от 0.075–0.15 mg/kg до 5 mg на всеки 1–4 часа според необходимостта.

Според GINA при сравнителни проучвания от прилагането на levabuterol и рацемичен salbutamol при възрастни и деца за екзацербация на астмата резултатите показват незначително предимство за левабутерол. В цитирано друго голямо проучване от лечение на ОАП при деца и възрастни, неполучавали глюкокортикоиди, лечението с левабутерол води до по-малко хоспитализации и няма разлика в продължителността на болничния престой.

Комбинирана инхалация на антихолинергик и β_2 -агонист

Тук също има достатъчно доказателства, подкрепящи използването на инхалаторен ipratropium bromide заедно с β_2 -агонист в първите 2 часа от лечението на тежък ОАП при деца.¹⁰ Системен обзор и мета-анализ, проведен през 2005 г., показва намаляване на хоспитализацията и значително подобрене на някои показатели от спирометрията. Това подкрепя препоръките на BTS - ако симптомите са рефрактерни на началното лечение с β_2 -агонист, да се добави ipratropium bromide в доза 250 μ g на всеки 20–30 минути за първите 4 часа. В EPR 3 и GINA се посочва също, че ipratropium bromide може да бъде добавен към β_2 -агониста при лечението на тежкия астматичен пристъп, но прилагането му не осигурява по-нататъшно подобрене, ако пациентът вече е на болнично лечение.

Epinephrin (adrenaline)

Има няколко изследвания, които са проучвали ползата от инхалирането на epinephrin при възрастни и деца с ОАП, но мета-анализите не показват статистически значими предимства в сравнение със салбутамол или тербуталин.

Стероиди при ОАП: начин на приложение и доза

Децата с ОАП трябва да получат стероидно лечение колкото е възможно по-скоро. Това намалява риска от хоспитализация и възобновяване на симптомите след началните прояви. Единодушно е становището, че пероралният начин на приложение е еквивалентен на парентералния като ефект и бързина на действие. Трябва обаче да се подчертае, че в България все още няма регистрирани сиропирани форми на кортикостероидни препарати, които са подходящи за малки деца.

Другият дискутиран в литературата момент е прилагането на инхалаторни кортикостероиди за лечение на ОАП. Основното място на инхалаторните кортикостероиди (ИКС) е в дълготрайното лечение за контрол на астмата и те нямат бърз облекчаващ ефект при ОАП. Една от честите грешки в практиката е прилагането им от пациенти и лекари при екзацербация на астмата с очакване за облекчаване на симптомите, но те не бива да се предпочитат пред системните КС за лечение на ОАП.

Дискусията, която се води по отношение на използването на ИКС при ОАП, е в две групи насоки. Първата е широко разпространената практика за удвояване на дозата на обичайно използвания от пациентите ИКС при екзацербация на астмата, втората е по отношение на използването на много високи дози ИКС за лечение на ОАП.

В наръчника на BTS се посочва, че няма достатъчно доказателства в подкрепа както на използването на ИКС като алтернатива на системното лечение при ОАП, така и за увеличаване на обичайно използваната доза. Известни различия има в препоръките на EPR 3. Докато по отношение на удвояването на дозата на ИКС становището и тук е, че то не води до намаляване на тежестта или до забавяне на развитието на пристъпа, то анализът на някои най-нови проучвания дава основание на авторите да твърдят, че прилагането на високи дози ИКС може да бъде обсъждано в лечението на ОАП в спешно отделение, независимо от недостатъчните за категорични заключения доказателства.

Подобни са заключенията в GINA и в други проучвания, които дават основание да се твърди, че ИКС могат да имат благоприятен ефект, когато се добавят към системните кортикостероиди в лечението на ОАП.^{11, 12, 13}

Интравенозен β_2 -агонист

Точната роля на лечението на тежкия ОАП с интравенозен β_2 -агонист при децата остава спорна. Има няколко рандомизирани, контролирани проучвания и съобщения на случаи в литературата за използването на интравенозен салбутамол при лечението на деца с тежък астматичен пристъп.^{14–17} В отделни случаи то изглежда по-ефективно от самостоятелното инхалаторно лечение. Предлаганата в повечето съобщения начална bolus доза е от 15 μ g/kg за 15 мин., като има противоречия дали тя трябва да бъде последвана от постоянна инфузия (1–2 до 5 μ g/kg/min) или повторни bolus дози. В тези случаи се препоръчва внимателно мониториране на електролитите, тъй като хипокалемията е честа последица от прилагането на салбутамол.

Според BTS ранното добавяне на bolus доза i.v. salbutamol може да бъде ефективно, допълнител-

но лечение на тежките случаи. Постоянна интравенозна инфузия трябва да се обмисля, когато ефективността на инхалаторното лечение е под въпрос при тежка рефрактерна астма. В **EPR 3** е казано, че *i.v.* β_2 -агонист остава недоказано лечение. Липсват доказателства за предимството му пред инхалаторната терапия и според експертната комисия не се препоръчва *i.v.* metoprolol за лечение на астма поради опасност от миокардна токсичност.

Интравенозен метилксантин

Тази терапия, предшественик на инхалаторното лечение с β_2 -агонисти, продължава да бъде обект на дискусии, базирани както на данните за ефективността на лечението, така и на нежеланите му странични ефекти.

В препоръките на **BTS** с категория А е отбелязано, че Aminophylline не се препоръчва при деца с лек и средно тежък ОАП. От категория С е препоръката да се обмисля лечението с *i.v.* Aminophylline в интензивен сектор при тежка или животозапращаща астма, неотговаряща на максимално лечение с инхалаторни β_2 -агонисти и стероиди. Такава е и насоката в **GINA**, докато според **EPR 3** метилксантините в тези случаи категорично не се препоръчват (доказателство категория А).

Магнезиев сулфат

Интравенозното приложение на магнезий е утвърдено като безопасно лечение на ОАП при възрастни, но опитът при деца е ограничен. В последните години има увеличаващ се брой данни в подкрепа на благоприятния, допълнителен, бронходилататорен ефект на магнезия при лечението на ОАП у децата.¹⁸ Препоръките на **BTS** са, че *i.v.* магнезиев сулфат е безопасно лечение на ОАП. Прилага се в доза 40 mg/kg/дневно (max. 2 g) в бавна инфузия. Проучванията на ефикасността му за тежка, неотговаряща на конвенционалното лечение астма при децата са противоречиви и налагат допълнителни доказателства за потвърждение.

В изданието на **GINA** се казва, че *i.v.* магнезиев сулфат не се препоръчва като рутинно лечение за ОАП, но може да помогне за намаляване необходимостта от хоспитализация. При малки деца няма достатъчно опит с това лечение. Цитират се автори, според които небулизираният salbutamol, приложен в изотоничен магнезиев сулфат, осигурява по-добър ефект, отколкото когато е разтворен във физиологичен серум.

В **EPR 3** се цитират анализи на проучвания при деца и възрастни (Cheuk et al. 2005; Rowe et al. 2000) за *i.v.* приложение на магнезиев сулфат. Според тях, приложен в доза 2 g при възрастни и 25–75 mg/kg при деца, добавен към конвенционалното лечение, той намалява честотата на хоспитализациите в спешни отделения. Лечението няма предимство при по-лека тежест на пристъпите, поради което

препоръката е то да се обмисля при пациенти с животозапращаща астма и тези, при които пристъпът остава в същата тежка категория 1 час след началната конвенционална терапия. Тук също се цитира неотдавна извършен мета-анализ на 6 проучвания, който показва, че използването на инхалаторен магнезиев сулфат в комбинация с бързо действащи β_2 -агонисти може да доведе до подобряване на белодробната функция (Blitz et al. 2005).

Антагонисти на левкотриеновите рецептори при остър астматичен пристъп

Антагонистите на левкотриеновите рецептори (ЛРА) са част от лечението за контрол при астмата. Ограничени са данните за ефекта им при лечение на ОАП.

Проучване при възрастни с ОАП, при които е прилаган *i.v.* montelukast в доза 7 mg или 14 mg като допълнително лечение, е показало, че то води до по-бързо възстановяване на FEV_1 за 2-часов период, отколкото плацебо.¹⁹ Harmanci и съпр. намират, че приложението перорално montelukast (4 mg) е бил по-ефективен от плацебо при деца на възраст от 2 до 5 години с лека до средно тежка астма, като значително е намалил респираторния дистрес в първите 4 часа и незначително е намалил нуждата от перорални кортикостероиди.²⁰ Подобни са и цитираните в **EPR 3** данни на Samargo et al., 2003, които намират сигнификантно подобрене в белодробната функция при средно тежък и тежък ОАП, десет минути след венозното прилагане на montelukast. Според **EPR 3** венозното прилагане на ЛРА е в групата на допълнителното лечение за евентуално избягване на необходимостта от интубация, но се посочва, че липсват достатъчно данни за препоръчането му. В указанията на **BTS** се споменава, че няма достатъчно доказателства за препоръчането на това лечение за ОАП при деца.

Heliox

Комбинация от кислород и хелий, в която физичните свойства на хелия - ниска плътност и нисък турбулентен поток, могат да подобрят газообмена при пациенти с тежка бронхиална обструкция.

В **EPR 3** се цитира мета-анализ на 6 проучвания (4 за възрастни и 2 за деца), осъществени между 1996 и 2002 година, който не намира статистически значимо подобряване на белодробната функция и други измерени параметри при пациенти на хелиокс в сравнение с кислород. Други, по-нови проучвания, вкл. и при деца, дават противоречиви резултати, затова с категория В е препоръката да се обмисля прилагането на салбутамол с хелиокс-работещ инхалатор при лечение на болни с животозапращащ астматичен пристъп или при тези, при които екзацербацията остава в съща-

та тежка категория след 1 час интензивно конвенционално лечение.

В GINA също се цитира подобна препоръка. Ръководството на BTS посочва, че за това лечение на ОАП при деца няма достатъчно доказателства.

Какво не трябва да се прилага при остър астматичен пристъп?

Според EPR 3 следните медикаменти не се препоръчват при лечение на ОАП:

- Метилксантините (i.v. aminophylline) не се препоръчват, тъй като не оказват допълнителен благоприятен ефект към оптималната терапия с бързо действащи β_2 -агонисти и повишават честотата на нежеланите странични явления.

- Антибиотици обикновено не се препоръчват за лечение при ОАП, освен при необходимост от лечение на съпътстващи състояния. Това могат да бъдат бактериални инфекции от *Chlamydia* или *Mycoplasma*, които нерядко допринасят за екзацербация на астмата, или когато се подозира бактериален синусит.

- Агресивна хидратация не се препоръчва при по-големи деца и възрастни, но може да бъде необходима при кърмачета и малки деца, които могат да се дехидратират поради тахипнеята, фебрилитет и намален прием на храна и течности. При тях корекцията на ексикозата трябва да става по възможност перорално, а парентералните вливания на течности да бъдат със стриктен контрол на съответните параметри.

- Физикална терапия на гръдния кош обикновено не се препоръчва.

- Муколитици не се препоръчват, тъй като могат да засилят кашлицата и бронхиалната обструкция.

- Седативни средства не се препоръчват. Успокоителните и хипнотичните медикаменти са противопоказани при тежка астма, поради потискащия дишането ефект.

В GINA от изброените средства не са споменати метилксантините, а не се препоръчва и прилагането на Epiпепhrine (adrenaline), както и на интравенозен магнезиев сулфат при малки деца, поради ограничения опит.

Въпреки че екзацербациите на астмата остават една от най-честите причини за спешните посещения при лекар и за хоспитализации, при по-голямата част от децата проявите на тежка бронхиална обструкция бързо се овладяват след лечение с инхалаторен β_2 -агонист и системен кортикостероид. Ограничен е броят на пациентите с много тежък, животозаплашващ астматичен пристъп, при които се налага обмисляне и прилагане на част от дискутираните по-горе терапевтични опции. Практическият опит показва, че най-важният елемент от лечението, не само

на тази група, но и на всички деца с остър астматичен пристъп, остава стриктното клинично наблюдение и възможността да се поддържа контрол над състоянието на болния.

Литература

1. Babl, F E, N Sheriff et al.; Paediatric acute asthma management in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines; *Arch. Dis. Child.* 2008; 93:307-312.
2. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*; 006;(2):CD000052.
3. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ. A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 1999; 80:421-3.
4. Benito-Fernandez J, Gonzalez-Balenciaga M, Capape-Zache S, et al. Salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulization for acute treatment of pediatric asthma in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20:656-9.
5. British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline British Thoracic Society/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network; May 2008.
6. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; National Heart, Lung, and Blood Institute; Full Report, August 28, 2007.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006
8. Moler FW, Hurwitz ME, Custer JR. Improvement in clinical asthma score and PaCO₂ in children with severe asthma treated with continuously nebulized terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1101.
9. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993; 21:1479.
10. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with metaanalysis. *Thorax* 2005 ;60:740-6.
11. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with acute severe asthma. *N Engl J Med*; 2000; 343:689-94.
12. Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006; 118:644-50.
13. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. *Chest* 2006; 130:1301-11.
14. Browne GJ, Penna AS, Phung X, et al. Randomized trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*; 1997; 349:301-5.
15. Browne GJ, Lam LT. Single-dose intravenous salbutamol bolus for managing children with acute severe asthma in the emergency department: reanalysis of the data. *Pediatr Crit Care Med*; 2002; 3:117-23.
16. Browne GJ, Trieu L, Van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med*; 2002; 30:448-53.
17. Sellers WFS, Messahel B. Rapidly repeated intravenous boluses of salbutamol for acute severe asthma. *Anaesthesia* 2003;58:680-3.
18. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child*; 2005; 90:74-7.
19. Camargo CA Jr, Smithline HA, Malice MP, et al. A randomised controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003; 167:528-33.
20. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, et al. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2006; 96:731-5.