



Оригинальная статья

Безопасность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия: клинические наблюдения и обзор литературы

Г.М. Биккинина¹, Г.У. Макарова², Я.А. Тюшевских^{1✉}, Е.О. Собянина¹, И.И. Нарынбаева¹, Р.Ф. Гатиятуллин¹, Ю.Н. Хаматханова², О.В. Шамшеева²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

✉medicscience@bk.ru

Аннотация

Введение. В современной клинической практике одним из важнейших аспектов лечения становится безопасность фармакотерапии, что подчеркивает необходимость тщательного контроля безопасности применения лекарственных средств, проведения обучения пациентов. Успехи в медицине связаны с созданием и применением высокоэффективных лекарственных препаратов. Наряду с этим, проблема безопасности лекарства в последние годы становится одной из актуальнейших проблем здравоохранения. В данной статье приведен анализ клинических случаев развития осложнений у пациентов, применявших ингаляционные β_2 -адреномиметики с нарушением инструкции по применению. Изложены этиология, клиническая картина, диагностика и методы лечения в рамках не только проведенного клинического наблюдения пациентов, но и литературных данных, с целью улучшения понимания тактики ведения пациентов.

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации пациентов с обострением бронхиальной астмы тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном медицинском лечении в ГБУЗ РДКБ Республики Башкортостан г. Уфы в период с сентября по ноябрь 2023 г. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «бета-2-адреномиметики», «безопасность фармакотерапии, бета», «режим дозирования», «бронхиальная астма», «пневмоторакс», «beta 2-agonists», «clinical case». Все работы были опубликованы в период с 2007 по 2023 г.

Результаты и обсуждение. Выявлены основные ошибки в фармакотерапии бронхиальной астмы, повлекшие за собой тяжелые осложнения. Проведена коррекция лечения и школа астмы для пациентов. Предположены вероятные причины индивидуального ответа на лечение β_2 -адреномиметиками и развития нежелательных побочных эффектов. Предложены способы предотвращения подобных осложнений.

Выводы. Нами выявлены такие факторы, влияющие на безопасность применения β_2 -адреномиметиков, как нарушение режима дозирования, отсутствие базисной терапии, низкая комплаентность пациента.

Ключевые слова: безопасность фармакотерапии, β_2 -адреномиметики, режим дозирования, клинический случай, подростковый возраст, пневмоторакс.

Для цитирования: Биккинина Г.М., Макарова Г.У., Тюшевских Я.А., Собянина Е.О., Нарынбаева И.И., Гатиятуллин Р.Ф., Хаматханова Ю.Н., Шамшеева О.В. Безопасность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия: клинические наблюдения и обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (1): 113–120. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00559

Original article

Safety of short-acting beta-2-adrenomimetics: clinical observations and literature review

Guzel M. Bikkinina¹, Gulnaz U. Makarova^{1,2}, Yana A. Tiushkevskikh^{1✉}, Ekaterina O. Sopianina¹, Iliuza I. Narynbaeva¹, Radik F. Gatiyatullin¹, Yulia N. Khamatkhanova², Olesya V. Shamsheeva²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia

✉medicscience@bk.ru

Abstract

Introduction. In modern clinical practice, one of the most important aspects of treatment is the safety of pharmacotherapy, which emphasizes the need for careful monitoring of the safety of drug use and patient education. Advances in medicine are associated with the creation and use of highly effective drugs. Along with this, the problem of drug safety has become one of the most pressing health problems in recent years. This article provides an analysis of clinical cases of the development of complications in patients who used inhaled β_2 -adrenergic agonists in violation of the instructions for use. The article presents cases of patients using inhaled β_2 -adrenomimetics. The etiology, clinical picture, diagnosis and treatment methods are presented in the framework of not only clinical observation of patients, but also literature data, with the aim of improving the understanding of patient management tactics.

Material and methods. An analysis of the medical documentation of patients with exacerbation of severe bronchial asthma who were undergoing inpatient medical treatment at the State Budgetary Institution of the Russian Children's Clinical Hospital of the Republic of Bashkortostan in Ufa from September to November 2023 was carried out. The authors searched for publications in electronic databases PubMed, Web of Science,

Google Scholar and ELibrary. The search was conducted using the following keywords and their combinations: "beta-2-adrenomimetics", "safety of pharmacotherapy, beta", "dosage regime", "bronchial asthma", "pneumothorax", "beta 2-agonists", "clinical case". All works were published in the period from 2007 to 2023.

Results and discussion. The main errors in the pharmacotherapy of bronchial asthma, which resulted in severe complications, were identified. Correction of treatment and asthma school for patients were carried out. Possible reasons for the individual response to treatment with β_2 -agonists and the development of unwanted side effects are suggested. Ways to prevent such complications are proposed.

Conclusions. We have identified factors affecting the safety of the use of β_2 -adrenergic agonists, such as violation of the dosage regimen, lack of basic therapy, and low patient compliance.

Keywords: safety of pharmacotherapy, beta 2-agonists, dosing regimen, clinical case, adolescence, pneumothorax.

For citation: G.M. Bikkinina, Makarova G.U., Tiushkevskikh I.A., Sobianina E.O., Narynbaeva I.I., Gatiyatullin R.F., Khamatkhanova Yu.N., Shamsheeva O.V. Safety of short-acting beta-2-adrenomimetics: clinical observations and literature review. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (1): 113–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00559

Введение

В современной клинической практике одним из важнейших аспектов лечения становится безопасность фармакотерапии. Успехи в медицине связаны с созданием и применением высокоэффективных лекарственных препаратов. Наряду с этим, проблема безопасности лекарств в последние годы становится одной из актуальнейших проблем здравоохранения. В настоящее время важным вопросом обеспечения безопасности лекарств является проблема доступности приобретения любых лекарственных средств пациентами, игнорирование ими инструкции по применению, несоблюдение назначенной врачом схемы лечения, применение препаратов не по назначению или с целью самоповреждения. Отдельным пунктом можно выделить генетические особенности пациентов, модифицирующие индивидуальный ответ организма на лекарственный препарат. Все это подчеркивает необходимость тщательного контроля безопасности применения лекарственных средств, проведения обучения пациентов, внедрение персонализации схем лечения с учетом фармакогенетики. В данной статье приведен анализ клинических случаев с развитием осложнений у пациентов, применявших ингаляционные β_2 -адреномиметики без назначения врача и с нарушением инструкции по применению.

Цель – описать собственные клинические наблюдения и проанализировать литературные данные, посвященные безопасности применения β_2 -адреномиметиков короткого действия.

Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) тяжелой степени тяжести, находившихся на стационарном медицинском лечении в ГБУЗ РДКБ Республики Башкортостан г. Уфы в период с сентября по ноябрь 2023 г. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar и ELibrary. Поиск проводился с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: «бета-2-адреномиметики», «безопасность фармакотерапии, бета», «режим дозирования», «бронхиальная астма», «пневмоторакс», «beta 2-agonists». Все работы были опубликованы в период с 2007 по 2023 г. При необходимости авторы проводили дополнительный поиск иной релевантной литературы, касающейся прогности-

ческих значений эндотелиальной дисфункции. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего реализовывалось извлечение полного текста релевантных исследований.

Результаты и обсуждения

Использование в клинической практике современных препаратов требует осознанного подхода к их выбору у пациентов с БА, которые нуждаются в длительной терапии, что предполагает проведение контроля эффективности и безопасности лечения. Несмотря на создание новых классов препаратов, совершенствования форм доставки, улучшения диагностики, БА сопровождается повторяющимися эпизодами ухудшения симптомов, требующими корректного применения фармакологических средств. Безопасность бронхолитиков, наряду с клинической эффективностью и активностью, является ключевым фактором при выборе рационального препарата для купирования бронхоспазма.

БА – это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Она определяется наличием в анамнезе респираторных симптомов, таких как хрипы, одышка, чувство стеснения в груди и кашель, которые меняются во времени и по интенсивности, а также переменной обструкции дыхательных путей [1, 2]. Согласно статистическим данным, в 2019 г. общая заболеваемость БА в Российской Федерации составила 1085,0 на 100 тыс. населения, а в структуре диспансерного наблюдения пациентов с заболеваниями респираторной системы доля больных БА составила 32,3% [2–4].

Для лечения БА применяются следующие группы ингаляционных препаратов: короткодействующие и длительно действующие селективные β_2 -адреномиметики (КДБА и ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и короткодействующие и длительно действующие антихолинергические средства (КДАХ и ДДАХ). β_2 -адреномиметики являются одними из наиболее часто назначаемых и применяемых препаратов в лечении БА. КДБА (сальбутамол и фенотерол) применяются пациентами для купирования острого бронхоспазма, а ДДБА (сальметерол) в комбинации с ИГКС – в качестве базисной терапии для контроля БА вне приступа. Однако согласно клиническим рекомендациям, разработанным Глобальной Инициативой по борьбе с бронхиальной астмой (GINA), эта группа препаратов не

рекомендуется для монотерапии астмы у взрослых и подростков. Переломным моментом в терапии БА стали рекомендации GINA от 2019 г. В них впервые были приведены доказательства, свидетельствующие о небезопасности чрезмерного использования КДБА в отсутствие сопутствующих контрольных препаратов, таких как ИГКС (будесонид, флутиказон, беклометазон). Таким образом, каждое применение КДБА должно сопровождаться ингаляцией ИГКС. В связи с этим, даже в первой ступени лечения БА следует назначать комбинированный препарат ИГКС+КДБА [1, 5]. Тем не менее случаи передозировки КДБА и возникновения нежелательных побочных эффектов при их применении неуклонно растут. Причинами этого служат как самостоятельное употребление пациентами высоких доз β_2 -агонистов, нарушение назначенных схем лечения, так и назначение врачами устаревших схем, содержащих КДБА как монопрепарат для ежедневного применения или по требованию.

Использование β_2 -агонистов ассоциируется с широким спектром неблагоприятных эффектов, многие из которых могут представлять реальную угрозу для жизни и здоровья больного. Известно, что в терапевтических дозах КДБА селективно стимулируют β_2 -адренорецепторы бронхов, вызывая расслабление гладкой мускулатуры и бронходилатацию. В токсических дозах β_2 -агонисты способны вызвать гиперстимуляцию как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР). Это может приводить к гипергликемии, гипокалиемии, лактатацидозу, значительной гипотензии, суправентрикулярной тахикардии или желудочковым аритмиям, тремору. Очень высокие дозы могут приводить к психозам и галлюцинациям, ишемии миокарда и инфаркту миокарда STEMI и NSTEMI. В зарубежной практике довольно часто встречаются случаи передозировки КДБА – кленбутеролом – среди спортсменов и культуристов с целью улучшения физической формы. Кленбутерол – это селективный КДБА с более мощным анаболическим и липолитическим эффектом по сравнению с другими β_2 -агонистами. Злоупотребляется спортсменами для ускорения липидного обмена и наращивания мышечной массы. Обнаружен в качестве примеси к героину. Запрещен FDA к применению в качестве бронхолитического средства из-за высокого риска развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [6, 7]. А. Tester и соавт. описали случай преднамеренной передозировки кленбутеролом у девочки 13 лет. Среди симптомов можно выделить признаки передозировки КДБА: внезапно возникшие боли в груди, тошнота, сердцебиение, тахипноэ и тремор. Биохимический анализ крови: низкий уровень магния, фосфатов и калия, гиперлактатемия. В общем анализе мочи – глюкозурия [8]. Прямая кардиотоксичность КДБА, в частности кленбутерола, описана в исследовании K. Lan и соавт., где у 23-летнего мужчины, принявшего 5000 мкг кленбутерола с целью снижения массы тела, развился STEMI. Он поступил в больницу Канады с ощущением стеснения в груди, депрессией сегмента ST и тропонином 5,39 [9].

Случай развития лактатацидоза у пациентки на фоне применения β_2 -адреномиметика описали Z. Sharif и соавт. Девушка поступила с тяжелым обострением БА с прогрессирующей одышкой, хрипами и кашлем. На фоне терапии сальбутамолом через небулайзер (пациентка получила 35 мг в течение 2 суток) отмечалось повышение лактата в крови, усугубился ацидоз, ухудшилась сатурация кислорода (PaO_2 снизилась с 93% до 88%). Было принято решение отменить сальбутамол с заменой на ипратропия бромид, что помогло стабилизировать состояние пациентки [10]. Аналогичная клиническая ситуация приведена в исследовании V. Phoophiboon и соавт. После попытки купировать астматический статус сальбутамолом у пациента 40 лет отмечалось повышение лактата (4,6 ммоль/л). Другие вероятные причины ацидоза были исключены. Авторы исследования рекомендуют: повторное повышение лактата сыворотки крови у пациента с *status asthmaticus*, получавшего большое количество КДБА, следует рассматривать как молочнокислый ацидоз, вызванный сальбутамолом, и оперативно отменить препарат, особенно при отсутствии других потенциальных причин [11].

Снижение или отсутствие фармакодинамического ответа на введение β_2 -адреномиметиков и ухудшение состояния после их применения можно объяснить следующими молекулярными феноменами: десенситизация, «down-регуляция» и генетический полиморфизм β_2 -АР. Десенситизация – это защитный механизм, предотвращающий избыточную стимуляцию β_2 -АР при чрезмерной экспозиции β_2 -агонистов, достигающийся за счет снижения связывания препарата с G-белком. «Down-регуляция» рецепторов – это снижение числа рецепторов к лекарственному средству на поверхности клетки при длительной экспозиции β_2 -агонистов (агонист-зависимая деградация β_2 -АР) [12]. Генетический полиморфизм β_2 -АР представлен тремя клинически значимыми вариантами (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile), которые ответственны за эффект от введения β_2 -адреномиметиков. Полиморфизм Gly16Arg – мутация, при которой в аминокислотной последовательности рецептора в 16-м положении аргинин заменяется на глицин. У носителей мутации Gly16 в сравнении с Arg16 отмечается усиление эффекта «down-регуляции». По этой причине у гомозигот с полиморфизмом Gly16Arg в 5 раз чаще, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при применении КДБА по сравнению с лицами, не имеющими этой мутации. Следовательно, у таких пациентов необходимо корректировать схему лечения: назначать ДДБА и ИГКС в качестве базисной терапии, а для купирования приступов использовать КДАХ (ипратропия бромид) [13]. Полиморфизм Glu27Gln – мутация, при которой нуклеотид цитозин заменяется на гуанин. В результате данной замены в аминокислотной последовательности в позиции 27 глутамин заменяется на глутаминовую кислоту в белке (Glu27Gln). Данная мутация также усиливает «down-регуляцию» β_2 -АР, но в меньшей степени, и ассоциирована с астматическими фенотипами, однако ее

влияние на фармакологические эффекты β -агонистов малоизучено [12]. Thr164Ile – редкий вариант полиморфизма в 4-м трансмембранном домене β_2 -АР, значительно ухудшающий связывание салметерола с рецептором. Этот аллель ассоциирован с высоким риском обструкции дыхательных путей и снижением легочной функции. Он встречается только у афроамериканцев и связан с плохим контролем симптомов БА и тяжелыми обострениями, требующими госпитализации и возникшими в результате лечения ДДБА. Обнаружение этого редкого генетического варианта позволяет выделить группу риска – пациентов, у которых могут развиваться серьезные нежелательные побочные эффекты при лечении ДДБА [13–15].

Высокая частота использования КДБА снижает их эффективность и приводит к развитию толерантности, что особенно опасно в момент острого приступа. Эпидемиологические исследования связывают чрезмерное использование КДБА с повышенным риском госпитализации или смертности. Недавно во всемирном исследовании SABINA (SABA use IN Asthma), включившем 25 стран на 5 континентах, было доказано увеличение заболеваемости (приступов астмы) и смертности при избыточном использовании ингаляторов КДБА, определяемом как назначение ≥ 3 ингаляторов КДБА в год. Эта связь была наиболее выражена у лиц, получающих высокие уровни лечения (ступень 4–5 по GINA), но сохранялась даже у лиц с предположительно «легкой» астмой (ступени 1 и 2 по GINA). Согласно полученным данным, в рамках исследования SABINA частота чрезмерного использования КДБА составила от 25% до 50% от всех обследуемых [16–25].

В ряде исследований была выявлена связь чрезмерного использования КДБА с дозозависимым повышением риска смертности от всех причин. B.I. Nwagu и соавт. показали, что в группе чрезмерного использования КДБА (собрано ≥ 11 баллончиков) умерло в шесть раз больше пациентов по сравнению с группой адекватного использования КДБА (до 3 ингаляторов в год). Однако летальный исход в большинстве случаев не был связан с БА. Примечательно, что у пациентов с избыточным использованием КДБА чаще применялись антидепрессанты, гипнотики и седативные средства. Следует рассматривать группу пациентов, чрезмерно использующих КДБА, как группу повышенного риска смерти от всех причин [26–28].

Проблема чрезмерного использования препаратов КДБА ассоциирована с возможностью их безрецептурного приобретения во многих странах, в том числе в России. Этому способствует также возросшая в последние годы частота приобретения лекарственных средств в онлайн-аптеках, которая в 2021 г. составила 12% [29]. В качестве мер по борьбе с передозировкой β_2 -адреноблокаторами Z.C. Loh и соавт. предлагают следующее: информировать пациентов об их состоянии и о долгосрочных последствиях применения КДБА, вести и обучать пациентов с астмой, проводить регулярный мониторинг их состояния [30, 31].

Таким образом, вопросы безопасности применения β_2 -адреномиметиков остаются актуальной проблемой в лечении БА. Ниже мы предлагаем вашему вниманию два клинических случая из практики, которые демонстрируют злоупотребление КДБА пациентами и развившиеся у них осложнения.

Клинический случай 1

Пациентка П., 9 лет, госпитализирована в ГБУЗ РДКБ г. Уфы в тяжелом состоянии, обусловленным дыхательной недостаточностью. Накануне появился приступообразный кашель до рвоты, затрудненное, частое дыхание, которое в домашних условиях купировать не удалось.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок состоит на диспансерном учете у аллерголога по поводу БА. Диагноз был выставлен в 2022 г. во время стационарного лечения в аллергологическом отделении. С четырех лет появились частые эпизоды одышек, приступообразного кашля, затрудненного дыхания, усиливающегося на фоне физической нагрузки. Гипоаллергенные жилищные условия не соблюдались: в доме плесень, печное отопление.

Последнее обращение к педиатру с обострением заболевания – в августе 2023 г. – была назначена ингаляционная комбинированная терапия (ДДБА салметерол + ИГКС флутиказон 25/50 мкг/доза по 1 дозе 2 раза в день). Рекомендации не соблюдались, ребенок получал только ингаляции препарата ДДАХ ипратропия бромид + КДБА фенотерол 0,25 мг/мл+0,5 мг/мл. В течение года наблюдалась у педиатра, к аллергологу и пульмонологу не обращались. Наследственность отягощена: у деда по линии отца БА, у отца – аллергия на цитрусовые.

Данные объективного обследования: состояние тяжелое, медикаментозная седация. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. По данным клинического анализа крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз.

С целью оценки степени тяжести дыхательной недостаточности проведено исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови, выявлен компенсированный респираторный ацидоз, гиперкапния, гипоксемия.

По данным биохимического анализа крови патологии не выявлено.

Пациенту проводилось определение уровня общего иммуноглобулина Е в крови, который превышал 500 МЕ/мл (0–100), что подтверждает наличие аллергического воспаления, требующего проведения регулярной противовоспалительной терапии. На островоспалительную реакцию системы иммунитета также указывает высокий уровень С-реактивного белка – 54,4 мг/л (0–5). Бактериологический посев с определением антибиотикочувствительности: из бронхоальвеолярного лаважа выделен *Enterobacter cloacae* – чувствителен ко всем антибиотикам, кроме ампициллина/сульбактама; в трахеальном аспирате рост микроорганизмов не обнаружен; на миндалинах и в носу определен *St. aureus* – чувствителен ко всем антибиотикам, кроме клиндамицина.

С целью оценки мозгового кровообращения проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография: сопротивление кровотоку в микроциркуляторном русле повышено (PI 1,0–1,1 при норме 0,8). Кровоток в позвоночных артериях умеренно снижен. Интракраниальная венозная дисциркуляция легкой степени тяжести в прямом синусе. Данные компьютерной томографии (КТ) головного мозга свидетельствовали о гипоксически-ишемическом поражении вещества головного мозга.

По данным трахеобронхоскопии анатомических изменений трахеи и бронхов не выявлено. Бронхит диффузный катаральный.

По данным КТ органов грудной клетки выявлены: ателектазы в S1, S2, S3 справа и S1+2, S6 слева. Хронический бронхолегочный процесс.

Клинический диагноз: бронхиальная астма атопическая, персистирующее течение, средней степени тяжести, обострение тяжелой степени тяжести; астматический статус; ателектазы в S1, S2, S3 справа и S1+2, S6 слева.

Сопутствующий диагноз: острая респираторная инфекция средней степени тяжести, токсико-гипоксическое поражение головного мозга, аллергический ринит персистирующий, легкой степени тяжести, вне обострения.

Лечение в отделении анестезиологии и реанимации: купирована дыхательная недостаточность путем искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Проводимая фармакотерапия включала системные глюкокортикостероиды (дексаметазон в суточной дозе 12 мг 5 дней) с последующим снижением дозы и переводом на метилпреднизолон в таблетках из расчета 1 мг/кг/сут с последующей отменой препарата. Назначена ингаляционная терапия (суспензия будесонида в дозе 1000 мкг, бронхолитик ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом в дозе 0,25 мг + 0,5 мг/мл по 20 капель 4 раза в сутки) через небулайзер. Антибактериальная терапия (цефазолин, цефатоксим в дозах согласно типовой клинико-фармакологической статье – ТКФС) и инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности. С целью профилактики гастропатии на фоне высоких доз глюкокортикостероидов применяли эзомепразол 10 мг/сут. После стабилизации состояния ребенок переведен в отделение аллергологии для подбора базисной терапии.

Пациентка выписана через 14 дней в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить лечение комбинированным препаратом ДДБА/ИГКС (салметерол/флутиказон 25/50 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день ежедневно) под контролем пикфлоуметрии.

Клинический случай 2

Пациентка М., 17 лет, поступила в ГБУЗ РДКБ г. Уфы по линии санавиации на машине скорой медицинской помощи (СМП) из Центральной районной больницы (ЦРБ) в сопровождении реаниматолога. На момент первичного осмотра пациентка находилась в крайне тяжелом состоянии.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка состоит на учете по поводу БА с 2008 г. С 4 лет ребенка беспокоили частые случаи обструктивного бронхита во время острых респираторных заболеваний (ОРЗ). В возрасте 7 лет выставлен диагноз БА, ребенок получал лечение постоянно препаратом Будесонид 200 мкг + Формотерол фумарата дигидрат 12 мкг. До 15 лет периодическое наблюдение педиатра по месту жительства, частного аллерголога. С 15 лет у педиатра, аллерголога не наблюдалась. При затрудненном дыхании, кашле, во время ОРЗ использовали ИГКС Будесонид 80 мкг + КДБА Формотерол фумарата дигидрат 4,5 мкг в течение нескольких дней. Последний раз препарат использовался около 6 мес назад.

Пациентка работает в кафе с кальянной зоной, пользуется электронным испарителем. Со слов матери, в течение последнего времени ребенка беспокоили катаральные явления. Пациентка ингалировала КДБА – сальбутамол, бесконтрольное количество раз в течение дня, баллончик препарата заканчивался за 2–3 дня. Сальбутамол принимался пациенткой самостоятельно, без назначения врача.

В настоящее время ухудшение в течение дня на работе пациентка отмечала затруднение дыхания, купировала приемом сальбутамола. Вечером того же дня, придя с работы, мать обнаружила дочь в состоянии выраженной дыхательной недостаточности, которое характеризовалось спутанностью сознания, цианозом, дистанционными хрипами, в руках ребенка был аэрозольный ингалятор сальбутамол. До приезда СМП самостоятельно было введено 8 мг дексаметазона внутримышечно. СМП, после оказания помощи (перевод пациентки на ИВЛ с введением в состояние медикаментозного сна, внутривенным вливанием растворов с дексаметазоном) экстренно госпитализировала пациентку в ЦРБ.

В ЦРБ после проведения лабораторно-инструментальных обследований выставлен диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, приступный период, статусное течение ДНЗ. Соп.: Кома 1. Осложнение: гипоксическое поражение центральной нервной системы, тяжелой степени.

Аллергологический анамнез: у ребенка при контакте с кошкой отмечается заложенность носа, зуд глаз. Дома имеется собака.

При поступлении объективно: состояние крайне тяжелое, медикаментозная седация; дыхание – с помощью аппарата ИВЛ в принудительном режиме, FiO_2 – 40%, $\text{SpO}_2 \leq 92\%$. Рост – 166 см, масса тела – 57 кг, индекс массы тела – 20,69. Термометрия – 36,5 °C, частота сердечных сокращений – 115 уд/мин, артериальное давление – 117/69 мм рт. ст.

Имеется умеренное раздутие кожи в области шеи, надключичной области, при пальпации крепитация. Аускультативно дыхание ослабленное по всем полям, справа резко ослабленное, участки «немого» легкого. Предварительный диагноз: бронхиальная астма, смешанная форма, приступный период, статусное течение

ДНЗ. Соп.: Кома 1. Осложнение: гипоксическое поражение центральной нервной системы, тяжелой степени. Правосторонний пневмоторакс? Ателектаз легкого справа?

Инструментальное и лабораторное обследование: по данным клинического анализа крови выявлен нейтрофильный лейкоцитоз $30,4 \times 10^9/\text{л}$ (4–12). С целью оценки степени тяжести дыхательной недостаточности проведено исследование кислотно-щелочного состояния и газов крови, выявлен некомпенсированный ацидоз. По данным биохимического анализа крови отмечалась гипопроотеинемия, гиперурикемия, гипергликемия. Пациенту проводилось определение уровня общего иммуноглобулина Е в крови, который составил 361 МЕ/мл (0–100), что подтверждает наличие аллергического воспаления, требующего дальнейшего проведения регулярной противовоспалительной терапии. На островоспалительную реакцию системы иммунитета также указывает повышение С-реактивного белка – 10,07 мг/л (0–5).

Проведено бактериологическое исследование мокроты с определением антибиотикочувствительности, по результатам которого была назначена антибактериальная терапия.

По данным бронхоскопии выявлен диффузный слизисто-гнойный бронхит.

По данным КТ органов грудной клетки: правосторонняя верхнедолевая пневмония, субтотальный ателектаз верхней доли правого легкого; очаговое уплотнение легочной ткани в S1+2 левого легкого; пневмоторакс правого легкого; пневмомедиастинум; эмфизема мягких тканей шеи, груди; пневмоторакс.

С учетом тяжести состояния проведена телемедицинская консультация Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Клинический диагноз: бронхиальная астма, персистирующая, обострение тяжелой степени; астматический статус.

Осложнение: правосторонняя верхнедолевая пневмония, субтотальный ателектаз верхней доли правого легкого; пневмоторакс правого легкого; пневмомедиастинум; эмфизема мягких тканей шеи, груди; пневмоторакс; состояние после дренирования правой плевральной полости; гипоксическое поражение головного мозга.

Лечение: проведено дренирование переднего средостения; дренирование плевральной полости справа; ингаляционное введение кислорода, зондовое кормление, системная глюкокортикостероидная терапия, рекомендованная для лечения тяжелого обострения БА (дексаметазон в эквивалентной дозе по преднизолону из расчета 2 мг на кг массы тела в сутки), с последующим изменением дозы до 1 мг на кг в сутки до полного купирования обострения; отмену системных глюкокортикостероидов проводили на фоне назначения ИГКС – суспензия будесонида в дозе 2000 мкг 2 раза в сутки, ингаляционный бронхолитический препарат ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом в дозе по 20 капель 4 раза в сутки через небулайзер ежедневно. Учитывая

наличие четких указаний на бактериальную инфекцию, проведена системная антибактериальная терапия (цефепим, амикацин, линезолид в соответствии с ТКФС), назначена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности. Длительная стероидная терапия в высоких дозах обосновала назначение гастропротектора (омепразол 20 мг 2 раза в сутки).

С целью наблюдения до разрешения подкожной эмфиземы и пневмомедиастинума находилась в отделении хирургии. В дальнейшем с целью подбора базисной терапии переведена в отделение аллергологии.

На второй неделе госпитализации проведена спирография, в качестве исследования для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей, и было выявлено легкое снижение проходимости дыхательных путей по обструктивному типу. Показатели жизненной емкости легких в норме.

Выписана через 20 дней в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, аллерголога по месту жительства.

Длительное отсутствие адекватной терапии БА, неблагоприятные жилищные условия, отсутствие проведения диспансерного наблюдения у аллерголога привели к развитию у пациентки в клиническом случае 1 осложнений заболевания. Пациентка П. постоянно пользовалась препаратом неотложной помощи ДДАХ ипратропия бромид + КДБА фенотерол 0,25 мг/мл+0,5 мг/мл, многократно превышая режим дозирования. Возник феномен «down-регуляции» β_2 -адренорецепторов, усиливающий аллергические и провоспалительные реакции.

В патогенезе астматического статуса у пациентки М. в клиническом случае 2 важное значение имеет функциональная блокада β_2 -адренорецепторов, которые отвечают за расслабление мышечных клеток в стенке бронхов. Работа β_2 -адренорецепторов нарушается при приеме слишком больших доз бронхорасширяющих препаратов – расслабляются бронхи и увеличивается объем воздуха, попадающий в легкие. Этот известный механизм задержки воздуха в альвеолах называется «воздушная ловушка» и сопровождается развитием острой легочной эмфиземы. Общий объем легких возрастает, и газообмен прогрессивно ухудшается [1, 32]. Расширение альвеол может достигать крайней степени и сопровождаться их повреждением – разрывом с образованием пневмоторакса, эмфиземы средостения и подкожной клетчатки и даже пневмоперитонеума, что наблюдалось в клиническом случае 2.

Перед аллергологами, пульмонологами и педиатрами эксперты GINA поставили главную задачу – контроль БА и минимизация обострений. К факторам риска развития обострений относятся плохая приверженность терапии, чрезмерное использование КДБА, психологические проблемы детей и внешние воздействия, такие как курение и воздействие аллергена [32]. Анализируя данные клинические случаи, можно выделить следующие причины потери контроля над течением заболевания и развития тяжелых последствий: отсутствие

диспансерного наблюдения у педиатра и аллерголога, отсутствие адекватной базисной длительной и систематической терапии вследствие низкого комплаенса, бесконтрольный прием КДБА сальбутамола без назначения врача, несоблюдение элиминационного режима (работа в кафе с калянной зоной в постоянном контакте с аэрополлютантами).

В клинической практике у детей с БА необходимо учитывать многообразное фармакологическое действие β_2 -агонистов на организм и рекомендовать их безопасное использование. Доступные короткодействующие β_2 -агонисты являются препаратами для снятия острого бронхоспазма, но в соответствии с последними рекомендациями, данную группу лекарственных средств предпочтительно использовать с низкими дозами ИГКС, а не применять самостоятельно для ежедневной терапии астмы, с точки зрения безопасности. Частое регулярное применение ингаляционных КДБА сопровождается развитием толерантности, и пациенты не получают ожидаемый фармакологический ответ, при этом возрастает частота нежелательных побочных эффектов. Индивидуальную вариабельность ответа на β_2 -агонисты, как показали многие исследователи, связывают с генетическим полиморфизмом генов. Это

важно учитывать в настоящее время для персонализированной терапии пациентов с БА.

Выводы

Таким образом, можно выделить следующие факторы, влияющие на безопасность применения β_2 -адреномиметиков:

- нарушение режима дозирования (злоупотребление сальбутамолом);
- отсутствие базисной терапии (комбинированной схемы β_2 -агонист+ИГКС);
- низкая комплаентность пациента;
- влияние аэрополлютантов (несоблюдение элиминационного режима);
- индивидуальные генетические особенности адренорецепторов (полиморфизм генов).

Всем пациентам с БА рекомендуется уменьшить воздействие факторов/триггеров риска, повысить приверженность к лечению, что позволит улучшить контроль над астмой, избежать осложнений терапии и снизить потребность в лекарственных препаратах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения. *Астма и аллергия*. 2019;3:3-7. Terekhov D.V. Severe non-allergic bronchial asthma: characteristics of the phenotype and treatment features. *Asthma and allergy*. 2019;3:3-7 (in Russian).
2. Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:963-74. DOI: 10.2147/COPD.S67283
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
4. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651-60. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660 (in Russian).
5. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019;20(1):183. DOI: 10.1186/s12931-019-1159-y
6. DynaMed. Beta-2 Agonist Toxicity – Emergency Management. EBSCO Information Services.
7. Abosamak NR, Shahin MH. Beta2 Receptor Agonists and Antagonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls.
8. Tester AA, Logan S, Pollock L, McKie A. Clenbuterol: a new toxic substance in paediatrics. *BMJ Case Rep* 2020;13(3):e233180. DOI: 10.1136/bcr-2019-233180
9. Lan K, Saheba A, Mathew P. Low Dose Clenbuterol Toxicity: Case Report and Review of Literature. *HCA Health J Med* 2020;1(4):201-4. DOI: 10.36518/2689-0216.1086
10. Sharif Z, Al-Alawi M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2017224090. DOI: 10.1136/bcr-2017-224090
11. Phoophiboon V, Singhagowinta P, Boonkaya S, Sriprasart T. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. *BMC Pulmonary Medicine* 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12890-021-01404-x
12. Баранова И.А. β_2 -агонисты при бронхиальной астме: вопросы эффективности и безопасности. *Практическая пульмонология*. 2007;3:29-33. Baranova I.A. β_2 -agonists in bronchial asthma: questions of effectiveness and safety. *Practical pulmonology*. 2007;3:29-33 (in Russian).
13. Молостова Т.Н. Генетические различия β_2 -адренорецепторов и их клиническое значение. *Практическая пульмонология*. 2017;2:63-71. Molostova T.N. Genetic differences of β_2 -adrenoceptors and their clinical significance. *Practical pulmonology*. 2017;2:63-71 (in Russian).
14. Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Кофиади И.А., Курбачева О.М. Роль генетических полиморфизмов β_2 -адренорецептора в фармакологическом ответе на терапию бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(1):13-22. DOI: 10.36691/RJA16 Pavlova K.S., Mdinaradze D.S., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. The role of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor in the pharmacological response to the therapy of bronchial asthma. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(1):13-22. DOI: 10.36691/RJA16 (in Russian).
15. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В. и др. Полиморфизм гена β_2 -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(3):35-9. Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Zhurkova N.V. et al. β_2 -adrenergic receptor gene polymorphism and effectiveness of broncholytic therapy in children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology*. 2007;4(3):35-9 (in Russian).
16. Warraich S, Bush A, Levy ML, Fleming L. Regular (up to 10 puffs 4-hourly) inhaled salbutamol should be prescribed at discharge after an asthma attack: myth or maxim? *Breathe (Sheff)* 2023;19(3):230054. DOI: 10.1183/20734735.0054-2023
17. Al Zaabi A, Busaidi N, Al Mutairy S et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma symptom control: results from five Middle Eastern countries included in the SABINA International (III) study. *Expert Rev Respir Med* 2022;16(7):833-47. DOI: 10.1080/17476348.2022.2099841

18. Montero-Arias F, Garcia JCH, Gallego MP et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the Latin American cohort of the SABINA III study. *J Asthma* 2023;60(3):574-87. DOI: 10.1080/02770903.2022.2082305
19. Khattab A, Madkour A, Ambaram A et al. Over-prescription of short-acting β_2 -agonists is associated with poor asthma outcomes: results from the African cohort of the SABINA III study. *Curr Med Res Opin* 2022;38(11):1983-95. DOI: 10.1080/03007995.2022.2100649
20. de Las Vecillas L, Quirce S. Landscape of short-acting beta-agonists (SABA) overuse in Europe. *Clin Exp Allergy* 2023;53(2):132-44. DOI: 10.1111/cea.14250
21. Wang HC, Djajalaksana S, Sharma L et al. Evaluation of short-acting Beta-2-agonist prescriptions and associated clinical outcomes: Findings from the SABA use IN Asthma (SABINA) study in Asia. *World Allergy Organ J* 2023;16;16(10):100823. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100823
22. Bateman ED, Price DB, Wang HC et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J* 2022;59(5):2101402. DOI: 10.1183/13993003.01402-2021
23. Al-Jahdali H, Wali S, Albanna AS et al. Overprescription of short-acting β_2 -agonists among patients with asthma in Saudi Arabia: Results from the SABINA III cohort study. *Clin Respir J* 2022;16(12):812-25. DOI: 10.1111/crj.13553
24. Yorgancıoğlu A, Aksu K, Naycı SA et al. Short-acting β_2 -agonist prescription patterns in patients with asthma in Turkey: results from SABINA III. *BMC Pulm Med* 2022;22(1):216. DOI: 10.1186/s12890-022-02008-9
25. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(9):2297-309.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.047
26. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019
27. Vähätalo I, Lehtimäki L, Tuomisto LE et al. Long-Term Use of Short-Acting β_2 -Agonists in Patients With Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(8):2074-83.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.027
28. Amin S, Soliman M, McIvor A et al. Usage Patterns of Short-Acting β_2 -Agonists and Inhaled Corticosteroids in Asthma: A Targeted Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2556-2564.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.013
29. Lobuteva L, Lobuteva A, Zakharova O et al. The modern Russian pharmaceutical market: consumer attitudes towards distance retailing of medicines. *BMC Health Serv Res* 2022;22(1):582. DOI: 10.1186/s12913-022-07991-7
30. Loh ZC, Hussain R, Balan S et al. Perceptions, attitudes, and behaviors of asthma patients towards the use of short-acting β_2 -agonists: A systematic review. *PLoS One* 2023;18(4):e0283876. DOI: 10.1371/journal.pone.0283876
31. Loh ZC, Hussain R, Ong SC et al. Over-the-counter use of short-acting beta-2 agonists: a systematic review. *J Pharm Policy Pract* 2023;16(1):119. DOI: 10.1186/s40545-023-00627-z
32. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
- Chuchalyn A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Bronchial asthma: federal clinical recommendations for diagnosis and treatment. *Pulmonology*. 2022;32(3):393-447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Биккинина Гузель Минираисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: bikkinina.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0116-5128

Макарова Гульназ Ульфатовна – канд. мед. наук, зав. отд. нием аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница», гл. внештатный детский аллерголог Минздрава Республики Башкортостан, доц. каф. педиатрии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: makgulnaz@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9242-1624

Тюшевских Яна Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5073-1766

Собянина Екатерина Олеговна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4963-5114

Нарынбаева Илюза Исмагиловна – студент, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: i.mag1991@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9233-1511

Гатиятуллин Радик Фидагизович – д-р мед. наук, гл. детский пульмонолог Минздрава Республики Башкортостан, проф. каф. госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: radikfidagi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2914-8290

Хаматханова Юлия Наилевна – аллерголог-иммунолог, врач отд-ния аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница». E-mail: Mustafina-y@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7354-2367

Шамшеева Олеся Владимировна – аллерголог-иммунолог, врач отделения аллергологии, ГБУЗ РБ «Республиканская детская клиническая больница». E-mail: vasilolesya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9899-7928

Поступила в редакцию: 16.01.2025

Поступила после рецензирования: 22.01.2025

Принята к публикации: 23.01.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Guzel M. Bikkinina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: bikkinina.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0116-5128

Gulnaz U. Makarova – Cand. Sci. (Med.), Republican Children's Clinical Hospital, Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: makgulnaz@mail.ru; ORCID: 0009-0001-9242-1624

Yana A. Tyushevskikh – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5073-1766

Ekaterina O. Sobyagina – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: ekaterinasobanina5@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4963-5114

Ilyuz I. Narynbaeva – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: i.mag1991@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9233-1511

Radik F. Gatiyatullin – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: radikfidagi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2914-8290

Yulia N. Khamatkhanova – Allergist-immunologist, Republican Children's Clinical Hospital. E-mail: Mustafina-y@mail.ru; ORCID: 0009-0001-7354-2367

Olesya V. Shamsheeva – Allergist-immunologist, Republican Children's Clinical Hospital. E-mail: vasilolesya@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9899-7928

Received: 16.01.2025

Revised: 22.01.2025

Accepted: 23.01.2025