

Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой

Н.Г. Астафьева

Саратовский государственный медицинский университет

Физическая активность является одним из главных атрибутов жизнедеятельности человека. Еще со времен Аристотеля известно, что “жизнь требует движения”. Однако сейчас приходится наблюдать низкие уровни физической активности населения. В одном из самых масштабных исследований (более 165 тыс. человек) физической активности жителей США было показано, что около трети опрошенных неактивны физически. Среди лиц без признаков **бронхиальной астмы (БА)** неактивны физически 27%, а среди пациентов с БА – 30%. Одна из главных причин отказа астматиков от физических нагрузок – отсутствие врачебных рекомендаций по объему повседневной физической активности, занятиям физкультурой и спортом.

Для многих больных БА физическая нагрузка – важный фактор обострения болезни, а иногда единственный триггер бронхиальной обструкции. Клиническая ситуация, при которой бронхоспазм возникает после физической нагрузки и самостоятельно разрешается спустя 30–45 мин, носит название **бронхиальной астмы физического напряжения (или физического усилия)**. Более корректным и предпочтительным является термин **“бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой” (БФН)**, поскольку сама по себе физическая нагрузка не вызывает заболевание, а только провоцирует бронхоконстрикцию у больных с уже имеющейся БА. БФН – это одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей, а не особая форма БА. Европейским респираторным обществом предлагается следующее определение: “БФН – это острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее во время или чаще после физической нагрузки”.

Неправильная оценка врачами БФН, ошибочное толкование терминов “физическая бронхиальная астма”, “бронхиальная астма физического напряжения”, “бронхиальная астма физического усилия”, неполные представления о механизмах этого состояния приводят к неоправданным попыткам ограничивать физическую активность пациентов.

БФН служит индикатором плохого контроля БА. Так, в исследованиях, оценивавших уровень контроля БА, было показано, что ограничения при занятиях спортом испытывают в Западной Европе 42% пациентов с БА, в США – 48%, в России – 50%. Эти цифры хотя и отражают значимость проблемы переносимости физических нагрузок у больных БА, но не дают полного представления о распространенности БФН.

Проблема БФН особенно актуальна для детей и подростков, а также высококлассных спортсменов, и в настоящей публикации основное внимание будет сосредоточено именно на этих группах пациентов.

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БФН среди больных с установленным диагнозом БА составляет 70–90%, а в общей популяции у 12–15% людей можно предполагать развитие состояний, подобных БФН. Однако достоверную информацию о распространенности БФН получить сложно, так как существуют проблемы диагностики и неправильной оценки БФН врачами и пациентами (особенно детьми).

Дети и, прежде всего, подростки нередко скрывают симптомы своей болезни. Даже при выполнении диагностических тестов

Врачу первичного звена

после стандартной физической нагрузки на тредмиле они неправильно оценивают симптомы БФН по визуальной аналоговой шкале и шкале Ликерта. Нет корреляции между восприятием одышки детьми по визуальным шкалам и изменениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Родители тоже неверно судят о влиянии физической нагрузки на симптомы БА у детей: их восприятие этого влияния не совпадает с оценками детей по визуальным шкалам, объективными симптомами или показателями функции внешнего дыхания (ФВД).

Главными ошибками врачей при ведении пациентов с БФН являются неадекватная диагностика, неоправданное стремление ограничить больного в физической активности, использование для лечения методов с недоказанной эффективностью, не обоснованных с патогенетических позиций.

Патогенез

В основе патогенеза БФН лежат затраты энергии дыхательных путей на нагревание и увлажнение воздушного потока. Вдыхание сухого и холодного воздуха увеличивает вероятность появления БФН, в то время как вдыхание теплого и увлажненного воздуха уменьшает этот риск. При вдыхании сухого воздуха происходит подсушивание и охлаждение слизистой оболочки дыхательных путей за счет избыточного испарения жидкости. Низкая температура воздуха усиливает охлаждение слизистой, что вызывает реактивную гиперемия, отек, обструкцию.

Под влиянием названных факторов происходит высвобождение медиаторов из определенных клеток слизистой оболочки (прежде всего, тучных клеток): гистамина, лейкотриенов C_4 , D_4 , аденозина и др. Сходные медиаторные механизмы описаны для анафилаксии, вызванной физической нагрузкой. В редких случаях патогенетические механизмы могут быть дополнены участием гастроэзофагеального рефлюкса.

Клиническая картина и диагноз

У большинства больных БА под влиянием физической нагрузки развивается типичная клиническая картина БФН с ощущением тяжести в грудной клетке, появлением свистящего дыхания, одышки и кашля. Симптомы возникают, как правило, в конце физической нагрузки и могут прогрессировать после ее завершения. Симптомы достигают своего максимума через 8–15 мин после завершения нагрузки и проходят самостоятельно в течение часа.

В последующие 4 ч после нагрузки может наблюдаться рефрактерный период, во время которого физические упражнения вызывают менее выраженную бронхоконстрикцию. Полагают, что формирование рефрактерного периода может быть связано с высвобождением простагландинов (E_2), оказывающих частичный протективный эффект.

Диагноз БФН основывается на данных анамнеза, клинического обследования и ФВД (включая провокационные тесты и подтверждение обратимой обструкции дыхательных путей). Существуют стандартизированные протоколы провокационных тестов, в том числе и для педиатрической практики.

Ведение пациентов с БФН

Рекомендации по ведению пациентов с БФН предусматривают проведение адекватной фармакотерапии и обеспечение **рационального режима физической активности**. Больные не должны избегать физических нагрузок, их надо поощрять к занятиям спортом. Тренировки при адекватной температуре и влажности окружающего воздуха снижают частоту и тяжесть БФН. Рекомендуется по возможности проводить занятия в теплом помещении с достаточной влажностью, обязательно использовать лекарственные препараты для оптимального контроля БА. В холодную погоду пациентам лучше дышать через прикрытые шар-

фом рот и нос, может оказаться полезным вдыхание теплого воздуха в течение последних 10 мин тренировки.

Фармакотерапия БФН включает препараты для базисной терапии БА и профилактические препараты, направленные на предупреждение собственно БФН. **Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)**, в том числе новые бесфреоновые аэрозоли в низких дозах (например, беклометазона дипропионат с пропеллентом гидрофторалканом), эффективно предупреждают БФН у детей.

Профилактика БФН осуществляется препаратами различных фармакологических групп. К препаратам первой линии относят ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (КД) — 2 дозы перед физической нагрузкой (некоторым больным требуется не менее 4 доз) и **кромоны** (кромогликат или недокромил натрия по 2–4 дозы за 15–20 мин до нагрузки). Как правило, требуется комбинация 4 ингаляций β_2 -агониста КД и 4 ингаляций кромонов (особенно у спортсменов).

В качестве перспективной альтернативы для профилактической фармакотерапии БФН рассматриваются антилейкотриеновые препараты, блокаторы кальциевых каналов, пероральные β_2 -агонисты, агонисты α -адренорецепторов. Менее эффективны метилксантины и антихолинергические препараты. Современные исследования показывают, что ингаляции фуросемида, гепарина или простагландина E_2 тоже могут оказывать защитное действие по отношению к БФН. Однако эти препараты нуждаются в дополнительном сравнении с β_2 -агонистами. Таким образом, на сегодняшний день β_2 -агонисты остаются наиболее широко используемыми препаратами для предотвращения БФН.

Для профилактики БФН могут назначаться не только β_2 -агонисты КД, но и **β_2 -агонисты длительного действия (ДД)**. Особенно актуально использование β_2 -агонистов ДД в профилактике БФН у детей. Это обусловлено, во-первых, тем, что у детей часто возникают непредвиденные эпи-

зоды интенсивной физической нагрузки. Во-вторых, дети при необходимости сделать одновременно несколько ингаляций (для эффективной профилактики БФН надо вдохнуть 2 дозы β_2 -агониста и 2 дозы кромона за 15–20 мин до нагрузки) демонстрируют низкий комплайнс. В-третьих, у них сложнее прогнозировать воздействие сухого холодного воздуха при выходе на улицу, которое сильнее провоцирует БФН. Кроме того, тяжесть БФН зависит от циркадных ритмов, что еще больше затрудняет прогноз возникновения БФН в течение дня. Таким образом, β_2 -агонисты ДД могут рассматриваться как оптимальные препараты для профилактики БФН у детей, способные обеспечить протективный эффект в течение целого дня (10–12 ч).

Из-за медленного начала действия сальметерол не назначается для купирования острых приступов, в том числе БФН. **Формотерол**, обладающий и быстрым началом действия (близким к салбутамолу), и большой длительностью эффекта (как и у сальметерола — 12 ч), может быть препаратом выбора для пациентов, которые пользуются одновременно β_2 -агонистами КД и ДД.

Имеющиеся публикации демонстрируют определенные преимущества **формотерола (Форадил)** в профилактической терапии БФН. Препарат обладает такими важными фармакологическими свойствами, как быстрое начало и большая продолжительность эффекта, высокий профиль безопасности и отсутствие отрицательного взаимодействия с β_2 -агонистами КД.

Сравнение протективного действия в отношении БФН различных β_2 -агонистов показало, что формотерол, сальметерол, тербуталин в течение 60 мин после стандартной провокации физической нагрузкой оказывают достоверный положительный эффект по сравнению с плацебо. У отдельных пациентов бронхорасширяющий эффект формотерола был выше, чем у сальметерола.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано, что после ин-

Врачу первичного звена

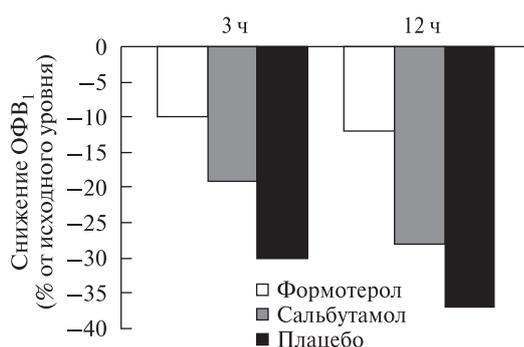


Рис. 1. Снижение ОФВ₁ у детей с БФН при провокации физической нагрузкой через 3 и 12 ч после ингаляции формотерола (12 мкг), сальбутамола (400 мкг) или плацебо (по Daugbjerg P. et al., 1996).

галяции формотерола снижение ОФВ₁ в ответ на физическую нагрузку у детей с БФН было менее выраженным по сравнению с плацебо и сальбутамолом, и этот протективный эффект формотерола в отношении БФН сохранялся в течение 12 ч (рис. 1). Таким образом, эффективность формотерола (Форадила) при БФН выше, чем сальбутамола. В другом исследовании также подтверждено, что Форадил в дозах 12 и 24 мкг обеспечивает быструю и продолжительную защиту от БФН (рис. 2).

Сравнение в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании

эффективности ингаляций формотерола через различные устройства (порошковый ингалятор или аэрозольный ингалятор со спейсером большого объема) не выявило существенных различий протективного действия в зависимости от ингалятора, подтвердив эффективность и безопасность формотерола для лечения БФН у детей.

В условиях повседневной клинической практики было проведено исследование, в котором оценивалась техника использования различных ингаляторов у 3811 пациентов. Наименьший процент критических ошибок был отмечен при использовании ингалятора Аэролайзер, используемого для ингаляции порошка из капсул Форадила.

Аэролайзер характеризуется рядом особенностей:

- активируется дыханием, не требует координации со вдохом;
- имеет низкое внутреннее сопротивление (достаточно небольшого усилия вдоха);
- обеспечивает высокую легочную депозицию препарата;
- обеспечивает точность и стабильность дозировки;
- пациент может контролировать правильность ингаляции (“слышу – чувствую – вижу”).

В многоцентровом 4-недельном рандомизированном открытом исследовании в

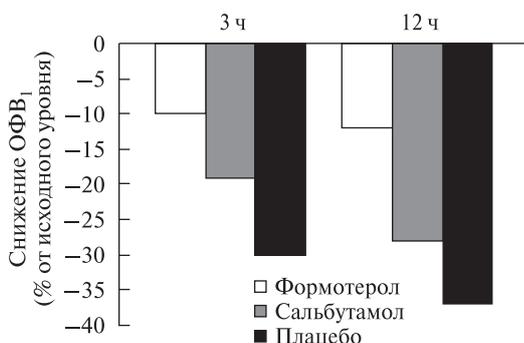


Рис. 2. Снижение ОФВ₁ при провокации физической нагрузкой через различное время после ингаляции формотерола (Форадила), сальбутамола или плацебо; * – различия по сравнению с плацебо достоверны, $p < 0,05$ (по Bronsky E. et al., 2002).

параллельных группах EFORA (Efficacy of Foradil in Asthma) изучалась эффективность формотерола (Форадил) у 6155 пациентов с БА, недостаточно контролируемой ИГКС и сальбутамолом по потребности (у части больных – в сочетании с сальметеролом). Большинство пациентов, получавших лечение Форадилем, предпочли Форадил предшествующей терапии.

Регулярное применение β_2 -агонистов КД приводит к десенситизации β -адренорецепторов, и теоретически это может вызывать уменьшение бронходилатационной активности этих препаратов. Механизмы десенситизации β_2 -рецепторов включают фосфорилирование рецептора протеинкиназой А и киназой β -рецепторов, снижение экспрессии гена рецептора. Данные об эффективности β_2 -агонистов ДД при БФН получены в кратковременных исследованиях, поэтому нужна дополнительная информация о сохранении протективного эффекта при их долговременном назначении. Необходимо также проведение сравнительных исследований эффективности бронхопротективного действия β_2 -агонистов и альтернативных препаратов.

БФН и спорт

Правильное лечение и профилактика БФН позволяют пациентам с БА не только хорошо переносить физические нагрузки, но и добиваться высоких спортивных достижений. Ярким доказательством того, что при хорошо леченной БА можно достигнуть высоких результатов, служат золотые олимпийские медали, завоеванные спортсменами с БА. Можно назвать имена олимпийских чемпионов, у которых имеется БА: Дж. Джойнер-Керси (семиборье, в детстве страдала тяжелой БА), Н. Хогшид (комплексное плавание), Г. Луганис (четырёхкратный олимпийский чемпион по прыжкам в воду), Т. Долан и Э. Ван Дейкен (плавание) и многие другие.

Распространенность БА и бронхиальной гиперреактивности (БГР) у спортсменов, занимающихся летними и зимними видами спорта, выше, чем в общей популяции. Среди юных спортсменов у 40% регистрируются симптомы БФН, подтвержден диагноз БА у 9,4%. От 3,7 до 22,8% элитных спортсменов имеют БА. Отмечается рост распространенности БФН: если на летних Олимпийских играх 1984 г. она отмечалась у 11% атлетов из США, то в 1996 г. – уже у 20%. Среди профессиональных лыжников врачебный диагноз БА устанавливается значительно чаще (до 24%) по сравнению с людьми, имеющими обычный уровень физической активности. Тревожно высокие показатели БФН и БГР зарегистрированы у лыжников высокого уровня.

В силу этих обстоятельств растет использование β_2 -агонистов спортсменами. Расширение спектра и частоты использования этих лекарств служит важным объектом внимания антидопингового регулирования. Существует точка зрения, критически оценивающая причинно-следственные связи между БФН и спортом высоких достижений: не исключено, что имеются попытки использовать β_2 -агонисты для получения лучших спортивных результатов. С одной стороны, есть озабоченность по поводу частого использования ингаляционных β_2 -агонистов спортсменами с БА для улучшения выносливости. С другой стороны, не было продемонстрировано никакого влияния β_2 -агонистов (и, в частности, формотерола) на физическую работоспособность у здоровых атлетов.

Один из главных принципов олимпийского движения сформулирован П. де Кубертоном в “Оде спорту”: “О спорт! Никаких стимуляторов, кроме жажды победы и мудрой тренировки, не признаешь ты”. В соответствии с последним регламентом β_2 -агонисты входят в число запрещенных субстанций. Разрешение на применение данных препаратов спортсменами, участвующими в международных соревнованиях

Врачу первичного звена

ях, получают во Всемирном антидопинговом агентстве (World Anti-doping Agency – WADA) по специальной форме до начала соревнований. По специальному заключению медицинской комиссии Международного олимпийского комитета (МОК) в 1993 г. было разрешено применение только β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол и тербуталин) у атлетов с БА после обоснования врачом-пульмонологом необходимости их приема. В 1996 г. разрешено применение β_2 -агониста ДД сальметерола, в 2000 г. – формотерола. Использование инъекционных и пероральных β_2 -агонистов запрещено. Для получения разрешения на использование β_2 -агонистов у спортсменов с БА должна представляться подробная медицинская информация, включающая результаты спирометрии и провокационных тестов.

Перечень запрещенных для спортсменов лекарств представлен на сайте Всемирного антидопингового агентства (www.wada-ama.org). Во многих странах в течение последних нескольких лет на упаковках лекарства четко обозначается его принадлежность к допинговым или недопинговым средствам.

Инструкции медицинской комиссии МОК в настоящее время приводятся в соответствие с современными руководствами по диагностике и лечению БА. Членами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии совместно с Европейским респираторным обществом подготовлены основанные на принципах доказательной медицины документы по диагностике БФН и подтверждению диагноза БА у спортсменов.

Рекомендуемая литература

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2002.

Гущин И.С. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой // Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. Кли-

нические рекомендации / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002. С. 169–176.

- Anderson S.D., Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005. V. 5. P. 116–122.
- Bonini S., Brusasco V., Carlsen K.-H. et al. Diagnosis of asthma and permitted use of inhaled beta-2-agonists in athletes // *Allergy.* 2004. V. 59. P. 33–36.
- Brambilla C., Le Gros V., Bourdeix I. et al. Formoterol 12 microg BID administered via single-dose dry powder inhaler in adults with asthma suboptimally controlled with salmeterol or on-demand salbutamol: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study // *Clin. Ther.* 2003. V. 25. P. 2022–2036.
- Bronsky E.A., Yegen U., Yeh C.M. et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002. V. 89. P. 407–412.
- Capao-Filipe M., Moreira A., Delgado L. et al. Exercise-induced bronchoconstriction and respiratory symptoms in elite athletes // *Allergy.* 2003. V. 58. P. 1196.
- Daugbjerg P., Nielsen K.G., Skov M. et al. Duration of action of formoterol and salbutamol dry-powder inhalation in prevention of exercise-induced asthma in children // *Acta Paediatr.* 1996. V. 85. P. 684–687.
- Friedman B., Sokol W., Ziehermer B. et al. Comparable efficacy and tolerability of formoterol 12 μ g or 24 μ g twice daily in asthma patients // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. Suppl. 49. P. 51.
- Hallstrand T.S., Curtis J.R., Koepsell T.D. et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction // *J. Pediatr.* 2002. V. 141. P. 343–348.
- Larsson K., Ohlsen P., Larsson L. et al. High prevalence of asthma in cross country skiers // *Br. Med. J.* 1993. V. 307. P. 1326–1329.
- Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care // *J. Aerosol. Med.* 2003. V. 16. P. 249–254.
- Panditi S., Silverman M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents // *Arch. Dis. Child.* 2003. V. 88. P. 807–811.
- Wolfe J., LaForce C., Ziehermer B. et al. No evidence for increase in serious asthma exacerbations with formoterol 24 μ g twice daily // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. Suppl. 49. P. 51.