

Гормонально-зависимая бронхиальная астма: как снять больного с системных глюкокортикостероидов

Р. С. ФАССАХОВ, О. Е. БОГОУТДИНОВА.

Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, кафедра аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии.

Несмотря на то, что термин «гормонально-зависимая/стероидзависимая бронхиальная астма» (или дополнение «гормональнозависимое течение» к диагнозу «бронхиальная астма») в классификациях бронхиальной астмы (БА) отсутствует, его часто можно встретить как в амбулаторных картах и историях болезни, так и в научных публикациях.

К сожалению, отсутствуют рекомендации по ведению этой категории больных БА в международных руководствах по диагностике и лечению БА (GINA, EPR-2), да и в отечественной литературе после исследований А. Г. Чучалина и Б. А. Шмушкова [1, 2] клинических работ по этой проблеме явно недостаточно.

Что понимают под определением «стероидзависимая»? Сколько больных БА получают системные глюкокортикостероиды (ГКС) на постоянной основе? Каковы причины, заставляющие назначать больным БА системные ГКС? Что можно сделать, чтобы не допустить зависимости больных от системных ГКС? Как «снять» больного с таблеток? Именно эти вопросы встают перед врачом при ведении больных со стероидзависимой БА.

Определение стероидзависимой БА

Что же понимают под термином «стероидзависимая астма»? Это тяжелая форма БА, характеризующейся упорным, постоянно рецидивирующим течением, для предупреждения симптомов которой больной вынужден принимать системные препараты ГКС в виде таблеток или инъекций длительно (в течение месяцев) курсами или постоянно.

Постоянное применение системных ГКС — наименее желательный вариант терапии БА в связи с высоки риском развития серьезных осложнений. Через 1-2 года такого лечения побочные эффекты по ущербу здоровью больного зачастую превосходят само заболевание. Речь прежде всего идет о развитии стероидного сахарного диабета, васкулита, язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, а также остеопороза. В связи с этим врач должен сделать все, чтобы больной БА либо вовсе не получал системных ГКС на постоянной основе, либо в крайнем случае принимал их в минимально необходимой дозе.

Число больных БА, постоянно получающих системные ГКС, достаточно велико. Так, из 1552 больных, состоящих на учете в поликлиниках одного из городов Татарстана с населением около 500 тыс. человек, постоянно принимают ГКС 466 больных, то есть 30%. Такой высокий процент стероидзависимых больных связан, на наш взгляд, с двумя причинами.

Первая из них — особенности национальной статистики. На учете в поликлиниках состоят, как правило, только больные с тяжелым течением БА [1]. Об этом говорит и тот факт, что 20-25% стоящих на учете больных БА имеют инвалидность. Контролирует ли прием системных ГКС течение БА? Материалы собственных исследований: нами было проведено обследование 86 больных ГЗБА, 64 (74%) женщин, 22 (26%) мужчин в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст 49,4 лет), с длительностью заболевания от 2 до 34 лет (в среднем 10,5 лет). 53 пациента (62%) получают сГКС более 5 лет (в большинстве случаев более 10 лет), 10 (12%) пациентов принимают сГКС в течение 3-5 лет, 14 (16%) больных — в течение 1-3 лет, 9 (10%) — менее 1 года.

62% (53) больных принимают сГКС в дозе 5-10 мг в сутки в пересчете на преднизолон, 31% (27) вынуждены принимать 15-20 мг в сутки, 7% (6) больных получают 25-30 мг в сутки. 48% (41 больной) параллельно с сГКС получают в качестве базисной терапии ингаляционные ГКС в дозе от 50 до 1500 мкг (в среднем 800 мкг беклометазона в сутки, что, как кажется, является недостаточной дозой, на фоне которой возможно снижение дозы ГКС). Как известно, комбинация бета-2-агонистов и ГКС-препаратов обладает синергичным эффектом, что в конечном итоге снижает потребность в ГКС. Несмотря на это, менее 15% больных используют пролонгированные ингаляционные бета-2-агонисты, остальные отдают предпочтение пролонгированным теофиллинам или же их в большей степени назначают терапевты.

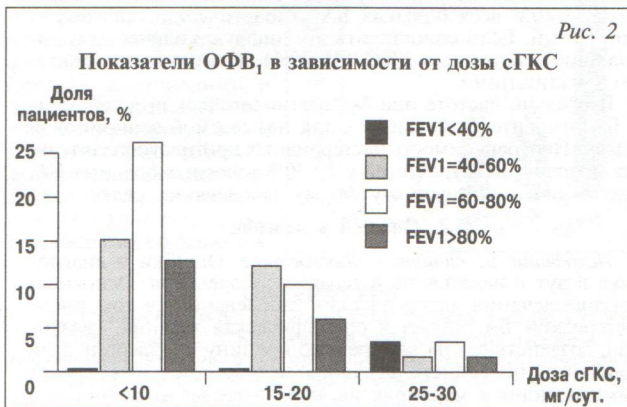
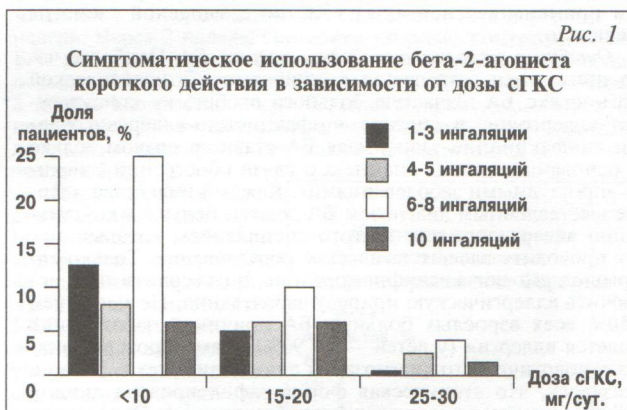
Достижение контроля над течением БА у данных больных определялось согласно критериям Bateman. Понятие

«хорошо контролируемая» БА включает в себя следующие критерии:

- 1) наличие минимум 2 из следующих критериев:
 - не более 2 дней с симптомами в неделю;
 - не более 4 применений короткодействующих бронхолитиков в неделю;
 - ПСВ >80% от должного;
- 2) отсутствие всех следующих критериев:
 - ночных пробуждений из-за астмы;
 - обострений;
 - обращений за неотложной помощью или госпитализаций;
 - побочных эффектов от проводимой терапии (Bateman, 1999).

У 62 больных (72%) несмотря на постоянный прием системных ГКС (сГКС) отмечались ежедневные ночные приступы, 18 (21%) больных отмечали ночные симптомы 3-4 раза в неделю, и лишь у 6 (7%) ночные приступы удушья отсутствовали.

1-3 приступа удушья с день имели 17 (20%) пациента, 12 (14%) из которых принимали сГКС в дозе не более 10 мг в сутки, а 5 (6%) — принимали 15-20 мг в сутки, 4-5 приступа удушья отмечали 17 (20%) больных, 9 (10%) из которых принимали не более 10 мг в сутки, 6 (7%) — 15-20 мкг в сутки, а 2 (2%) человека — 25-30 мг преднизолона. У наибольшего количества больных — 39 (45%) — приступы отмечались до 6-8 раз в сутки, хотя более половины (25) больных принимают не менее 10 мг в пересчете на преднизолон, 10 (12%) пациентов получают 15-20 мг в сутки, а 3 (3%) — 25-30 мг. Несмотря на постоянный прием сГКС в дозе не менее 10 мг в сутки — 6 (7%) больных отмечали не менее 10 приступов удушья в день, а также 6 больных, получающих 15-20 мг и 1 больной, принимающий 25-30 мг в сутки преднизолона (рис. 1).



На недостаточный контроль заболевания указывают и показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁): несмотря на высокие дозировки сГКС (25-30 мг) у 2 больных имеют ОФВ₁ был менее 40%, 15 больных (17%), с показателем

ОФВ₁ в пределах 40-60%, принимают >10 мг в сутки, а 11 пациентов (13%) — 15-20 мг. ОФВ₁ в пределах 60-80% отмечен лишь у 26 (30%) больных, получающих не менее 10 мг в сутки, 10 (12%) больных, принимающих 15-20 мг в сутки, а 2 пациентов — 25-30 мг. ОФВ₁ превышал 80% только у 12 (14%) пациентов, принимающие 2 и более таблетки преднизолона в сутки, а также у 6 больных, принимающих 15-20 мг, и лишь у 1 пациента, получавшего 25-30 мг сГКС (рис. 2).

Больше половины больных ГЗБА (68%) ежегодно проходят стационарное лечение по поводу обострения бронхиальной астмы (в среднем койко-день составляет 14-21 дней). 70% являются инвалидами 2-й и 3-й групп. Осложнения в виде васкулита, гипертонической болезни, миопатии, кушингоида имелись 58 (67%) больных, причем 26 больных из них получают менее 10 мг более 5 лет.

Анализ анамнестических и объективных данных показал, что длительный, постоянный прием системных ГКС не обеспечивает должного контроля над течением БА.

Вторая причина — ошибки в диагностике и лечении БА.

Причины стероидзависимости

Прежде чем говорить о том, как «снять» больного с гормонов, необходимо выяснить причины, обусловившие необходимость такой терапии.

В подавляющем большинстве случаев в качестве обоснования для назначения сГКС указывают на безуспешность остальных методов лечения. Однако проведенный нами анализ позволил выявить следующие причины стероидзависимости, расположив их в порядке значимости.

1. Ошибки в диагностике

Ошибочный диагноз БА. У взрослых ошибочный диагноз БА часто выставляют больным с ХОБЛ, синдромом Чарджа-Стросса, астматическим вариантом узелкового периартериита, опухолями бронхов, бронхоэктазами, при дисфункции голосовых связок. Следует также проводить дифференциальную диагностику с реже встречающимися заболеваниями: трахеобронхомалицией, обструктивным бронхитом, муковисцидозом. У детей к этим диагнозам следует добавить аномалии верхних дыхательных путей, дисфункцию ресничек и аспирацию инородных тел [1].

За исключением синдрома Чарджа-Стросса, узелкового периартериита, у больных с указанными выше заболеваниями применение системных ГКС по ежедневной схеме не оправдано.

Ошибки в этиологической диагностике БА. Наиболее часто приходится встречаться с ошибками в этиологической диагностике БА. Зачастую больного вообще не консультирует аллерголог, и диагноз «инфекционно-аллергическая» или «инфекционно-зависимая» БА ставится врачом только на основании данных анамнеза о связи обострений с некими «простудными заболеваниями». Каждый больной с впервые выставленным диагнозом БА должен получить консультацию аллерголога или другого специалиста, который может проводить аллергологическое обследование. Только аллерголог сможет квалифицированно подтвердить или исключить аллергическую природу заболевания. Не менее чем у 50% всех взрослых больных БА причиной заболевания является аллергия (у детей — до 90%). Нами проведен анализ этиологического диагноза БА в поликлиниках г. Казани. Оказалось, что атопическая форма зафиксирована лишь у 15% из стоящих на учете взрослых больных БА. Это значит, что у 35-40% всех больных БА этиологический диагноз — ошибочный. Если сопоставить эту цифру с количеством получающих системные ГКС (35-50%), комментарии становятся излишними.

Вторая по частоте ошибка в этиологической диагностике БА относится к больным с так называемой аспириновой астмой. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов встречается у 10-30% взрослых больных БА, однако диагностируют эту форму заболевания редко.

2. Ошибки в лечении

Исходящие из ошибок в диагностике. Ошибки в диагностике ведут к неадекватной терапии заболевания. Основным методом лечения аллергических заболеваний, в том числе атопической БА, является специфическая терапия, связанная с воздействием на конкретную причину — аллерген. При выявлении последнего ведущим методом лечения служат элиминационные мероприятия, направленные на полное или максимальное уменьшение контакта с ним. Зачастую одних этих мероприятий (при аллергии на домашнюю пыль — удаление «пылесборников»: перьевых подушек, перин, ковров и т.д.) бывает достаточно для существенного улучшения

течения заболевания, уменьшения дозы принимаемых противовоспалительных и симптоматических препаратов.

И напротив, невыполнение этих мероприятий приводит к тяжелому течению заболевания, вплоть до стероидзависимости. Растет количество публикаций о тяжелом течении БА у больных с аллергией на споры плесневых грибов, аллергены тараканов. И если больной с аллергией на плесень живет в квартире с повышенной влажностью (например, в полуподвальном помещении) — стероидзависимость обеспечена.

Особая тема — аллергия на домашних животных. Сенсибилизация к аллергенам кошек и собак встречается все чаще. К сожалению, выпускаемые отечественной промышленностью аллергены домашних животных для диагностики изготовлены из шерсти, в то время как основным источником аллергенов кошки является слюна. По нашим данным, кожные пробы с выпускаемыми в России аллергенами кошки и собаки выявляют сенсибилизацию лишь у 20-25% больных с аллергией на этих животных. Аллергенов для кожных проб на аллергию к тараканам в России вообще нет. В последние 5 лет не производятся и грибковые аллергены. С высокой степенью достоверности выявляют аллергию к животным (а также к тараканам) лабораторные тесты на основе определения специфических IgG-E-антител.

Несвоевременная аллергологическая диагностика и невыполнение элиминационных мероприятий являются, по нашим наблюдениям, причиной применения системных ГКС у 25% стероидзависимых больных.

Неадекватная фармакотерапия БА. Нередко к стероидзависимости приводит неадекватная фармакотерапия заболевания. Речь идет прежде всего о необоснованном назначении системных ГКС. С сожалением приходится констатировать, что до сих пор больным БА назначают депо-препараты — масляные растворы триамцинолона (Кеналог-40), метилпреднизолона (Метипред-40, Депо-медрол) и бета-метазона (Дипроспан). При инъекции этих препаратов создается депо, постепенно в течение 0,5-1 мес. высвобождаясь ГКС в кровоток. В качестве оправдания такого метода указывают на его «удобство для больных»: 1 инъекция в 3-4 нед. улучшает состояние пациентов. Депонированные препараты ГКС представляют наибольшую опасность в плане развития побочных эффектов, прежде всего стероидзависимости. Постоянная концентрация ГКС в крови через 4-5 инъекций приводит к угнетению функции коры надпочечников, часто необратимо, — больные уже не смогут обходиться без введения этих препаратов.

Наряду с развитием стероидного васкулита, диабета, миопатии исподволь формируется одно из наиболее неблагоприятных осложнений — остеопороз, возрастает риск переломов. У больных с тяжелой стероидзависимой БА высок риск осложнений оперативного лечения переломов, обусловленный плохим заживлением ран, сниженным иммунитетом, стероидным диабетом. Именно с этими обстоятельствами связаны катастрофические цифры: при остеопорозе летальность в течение года после перелома шейки бедра составляет 50%.

В мировой практике пролонгированными препаратами ГКС лечат:

1) некоторых страдающих БА психических больных, которые не могут самостоятельно принимать необходимые препараты,

2) асоциальных лиц (алкоголиков, наркоманов) с тяжелой, угрожающей жизни БА, отказывающихся правильно лечиться.

Назначая пациентам с БА пролонгированные ГКС, мы ставим их наравне с указанными категориями больных.

3. Крайне тяжелое, нестабильное течение БА, не поддающееся другим методам лечения

Среди наблюдавшихся нами стероидзависимых больных БА этих пациентов — меньшинство. Необходимость постоянного приема системных ГКС может быть обусловлена второй формой так называемой нестабильной БА [1], относительно благоприятное течение которой неожиданно, без видимых причин, может «взрываться» тяжелыми обострениями, развитием астматического статуса с высоким риском неблагоприятного исхода. Эту форму БА называют потенциально смертельной БА.

Одной из причин тяжелого, постоянно рецидивирующего течения БА может быть сопутствующее заболевание: бронхолегочный аспергиллез, тиреотоксикоз, хронический гнойный синусит, рефлюкс-эзофагит. У этой категории больных лечение сопутствующего заболевания и адекватная базисная терапия БА в большинстве случаев позволяют отменить или существенно уменьшить дозу системных ГКС.

Как «снять» больного БА с системных ГКС

Универсального подхода к отмене системных ГКС у больных со стероидзависимой БА не существует. Принципиальное значение имеет причина назначения системных ГКС.

Если основной фактор тяжелого течения БА — выявленный и остающийся в окружении больного аллерген, наиболее существенными для отмены системных ГКС являются элиминационные мероприятия. Нельзя рассчитывать на отмену системных ГКС у больных с аллергией к животным, если семейный любимец остается в квартире. На сегодня альтернативы удалению животного из дому у этих пациентов не существует.

В последнее время существенно расширились возможности для снижения концентрации аллергенов домашней пыли. Наряду с традиционными способами (замена подушек и одеял на синтепоновые, удаление из спальни ковров, мягких игрушек и т.д.), появились новые возможности: защитные чехлы на подушки, матрасы и одеяла, специальный материал которых не пропускает аллергены клещей домашней пыли, а также воздухоочистители с фильтрами HEPA. Кроме этого, к применению в России разрешены некоторые акарицидные (убивающие аллергены клещей и разрушающие их аллергены) препараты — Акарасан (пена для нанесения на мягкую мебель и ковры) и Акарил (добавка к стиральному порошку). Соблюдение «беспылевого» режима — первое и обязательное условие в лечении рассматриваемой категории больных.

Среди подходов к снижению дозы и отмене системных ГКС следует отметить применение цитостатиков (метотрексата), некоторых макролидов (тролеандомицина), препаратов золота, а также нефармакологические методы (плазмаферез и др.). Однако критический анализ стероидзамещающего эффекта, проведенный институтом Cochrane [3, 4], не подтвердил их эффективности.

На сегодня основным фармакологическим подходом к снижению и отмене системных ГКС при БА является замещение их ингаляционными препаратами ГКС (ИГКС) в комбинации с ингаляционными бета-2-адреномиметиками пролонгированного действия.

В своей клинической практике мы используем при снижении дозы системных ГКС флутиказона пропионат — Фликсотид (ФЛ), выбор которого был обусловлен следующими обстоятельствами.

ФЛ обладает очень высокой местной противовоспалительной активностью. Этот момент принципиально важен, потому что при снятии больного с системных ГКС назначаются максимальные дозы ИГКС. Для получения аналогичного эффекта применяют дозировки ФЛ в 2 раза ниже, чем остальных ИГКС (GINA 2002).

ФЛ выпускается в широком диапазоне дозировок — 50, 125, 250 и 500 мкг в 1 ингаляционной дозе, что позволяет назначать в начальный период высокие дозы за 1–2 ингаляции, а при снижении осуществлять уменьшение дозы ИГКС.

Разнообразие систем доставки ФЛ позволяет использовать его на разных этапах снятия больных с системных ГКС — если в начальный период предпочтение отдается стандартному карманному ингалятору (тяжесть течения БА может обусловить необходимость использования спейсера), то в последующем можно использовать дискхалер, а также дискус — одну из наиболее эффективных систем доставки порошковых форм.

Обязательным условием является также назначение ингаляционных форм пролонгированных симпатомиметиков.

На первом этапе к получаемому больным лечению (системные ГКС, обычно в таблетках) добавляют ИГКС и пролонгированный симпатомиметик. И если дозировка сальметерола стандартная (2 ингаляции 2 раза в день), то дозировка ФЛ подбирается индивидуально.

Обычно стартовая доза ФЛ составляет 500 мкг в сутки, разделенные на 2 приема. Вначале ингалируют пролонгированный бронхолитик, а через 15 мин — ИГКС. После ингаляции обязательно следует прополоскать рот. Если доза получаемого ежедневного системного ГКС высока (это может быть 3 и даже 6 таблеток в день), начальная доза ФЛ повышается.

В течение как минимум 2 недель больной принимает комбинацию ИГКС + пролонгированный симпатомиметик, продолжая получать системные ГКС. Связано это с тем, что несмотря на постоянный прием системного ГКС, БА у этих больных находится вне контроля.

На втором этапе через 2–3 недели такой терапии оценивают состояние больного. При отсутствии приступов уду-

шья и нормальных (или оптимальных для пациента) показателей ОФВ₁, или ПСВ начинают постепенно снижать суточную дозу системных ГКС, обязательно под контролем (оптимально — пикфлоуметра), продолжая прием ИГКС и пролонгированного бронхолитика. Темп снижения — индивидуальный. Он зависит от получаемой дозы системных ГКС, длительности их приема, особенности течения БА. До уровня 1,5 таблеток в сутки обычно дозу уменьшают по 0,5 таблетки в 2 недели, затем до уровня 1 таблетки в сутки дозу уменьшают по 0,25 таблетки в 2–3 недели. Все это требует строго клинического и пикфлоуметрического контроля, любое уменьшение дозы проводится только после визита к врачу, оценки функции внешнего дыхания и при отсутствии клинических и пикфлоуметрических признаков ухудшения состояния больного.

Особенно осторожно следует снижать дозу ниже 1 таблетки в сутки, опасаясь появления признаков «синдрома отмены» в виде общей слабости, субфебрилитета и других симптомов — помимо обострения БА. Как правило, их можно ожидать у больных, получавших высокие суточные дозы или средние, но длительное время, а также получавших депонированные инъекционные формы ГКС. В таких случаях мы рекомендуем альтернирующую схему приема системных ГКС — по 0,5–1 таблетке в сутки через день — и подключаем терапевтические мероприятия, направленные на стимуляцию надпочечников. В этих случаях для полной отмены системных ГКС требуется более длительное время.

Третий этап — после полной отмены системных ГКС — приступаем к постепенному снижению ИГКС, не снижая дозу пролонгированного бета-2-агониста.

Надо сказать, что у больных со стероидзависимой БА после перевода их с таблеток на ИГКС рецидивирует ринит, в том числе полипозная форма. Из 26 пациентов, у которых удалось добиться полной отмены системных ГКС, 20 пациентов испытывают серьезный дискомфорт, связанный с ухудшением носового дыхания.

Высокая клиническая эффективность сочетания ИГКС с пролонгированными бета-2-агонистами привела к появлению комбинированных препаратов. Один из них — Серетид, содержащий флутиказон и сальметерол одновременно, в 2001 г. зарегистрирован и в России. Опыт его применения за рубежом и в России принес весьма обнадеживающие результаты. Нами было проведено исследование эффективности Серетиды в достижении контроля над симптомами БА у 10 гормональнозависимых больных в течение 12 недель. Через 2 недели критериев «хорошо контролируемая БА» не достиг ни один больной, через 4 недели наблюдалось 2 человека, достигших контроля над заболеванием. Через 8 недель количество таких больных сохранилось. Через 12 недель отмечается значительное увеличение числа больных, достигших критериев «хорошо контролируемая БА» — 7 человек (рис. 3).

Таким образом, в настоящее время имеются возможности добиться контроля на тяжелой БА, не прибегая к постоянному приему системных ГКС, а у больных, уже получающих эти препараты, можно существенно снизить их дозу либо отменить полностью.

Комплексный подход, основанный на выяснении и устранении причин зависимости и адекватной базисной терапии с помощью ИГКС и пролонгированных бета-2-агонистов, позволяет добиться желаемого результата у большинства стероидзависимых больных БА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. и др. // Пульмонология. 1998. Т. 8. № 3. с. 41.
2. Шмушкович Б. И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / Под ред. Чучалина А. Г. — М., 1997. Т. 2. 224 с.
3. Evans D. J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. V. 2. CD002985.
4. Evans D. J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. V. 2. CD002993.