

Контролируемое течение бронхиальной астмы как основная цель терапии в повседневной клинической практике

Б.А. Черняк, И.И. Воржева

В руководстве GINA [1] подчеркивается, что целью лечения **бронхиальной астмы** (БА) является достижение и поддержание контроля заболевания, который может быть достигнут с помощью фармакотерапии у большинства пациентов. Вместе с тем, по результатам проведенного в 2006 г. Европейского исследования национального здоровья (NHWS) [2], БА имеет контролируемое течение только у 28–55% пациентов в разных странах, тогда как в остальных случаях заболевание не контролируется, и его симптомы сохраняются, несмотря на проводимое лечение. В связи с этим возникают два вопроса: во-первых, почему необходимо стремиться к достижению контролируемого течения БА, и во-вторых, достижим ли контроль БА сегодня? В этой статье рассматривается ряд современных работ, в которых обсуждаются поставленные вопросы.

Почему необходимо стремиться к контролируемому течению БА?

Ключевым патогенетическим механизмом БА служит хроническое воспаление, ассоциированное с обратимой обструкцией бронхов и бронхиальной гиперреактивностью (БГР). В свою очередь, БГР и преходящая обструкция обуславливают симптомы БА, ограничивают физическую активность и снижают качество жизни больных [3]. Клинические проявления БА достаточно очевидны уже на ранних этапах болезни как для врача, так и для самого пациента, а потому становятся непосредственным поводом для терапии. Однако помимо непосредственных (краткосрочных) эффектов БА характеризуется и чрезвычайно важными отдаленными последствиями, в основе которых лежит прогрессирующее течение воспалительного процесса и ремоделирование бронхов, что в конечном счете приводит к уменьшению обратимости бронхиальной обструкции и инвалидизирующему течению болезни.

Воспалительная концепция патогенеза БА является определяющей в выборе базисных фармакотерапевтических

средств, среди которых наиболее эффективны комбинированные препараты **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС) и **β_2 -агонистов длительного действия** (ДД), обладающих синергизмом [1]. Как национальные, так и международные руководства рекомендуют применение комбинированных препаратов в качестве средств первого выбора для терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения [1, 4]. Эти рекомендации имеют высокий уровень доказательности, поскольку основаны на многочисленных контролируемых исследованиях, в которых убедительно продемонстрирована клиническая эффективность комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов ДД. Это касается уменьшения дневных и ночных симптомов БА, нормализации показателей функции внешнего дыхания (ФВД), снижения частоты обострений и улучшения качества жизни больных.

Вместе с тем при анализе результатов лечения БА, особенно в долгосрочной перспективе, очень важны **патогенетические эффекты фармакотерапии** – ее влияние на интенсивность воспаления, БГР и ремоделирование бронхов. Данный подход оправдан в связи с тем обстоятельством, что динамика симптомов, функциональных показателей, параметров воспаления и ремоделирования бронхов при лечении не совпадает по времени (рис. 1). Вначале снижается число ночных и дневных симптомов, затем возрастает объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ), уменьшается по-

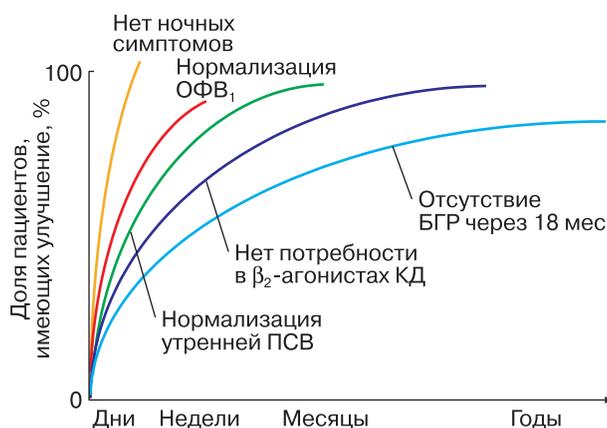


Рис. 1. Сроки нормализации некоторых параметров течения БА на фоне терапии ИГКС [6].

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии.

Борис Анатольевич Черняк – профессор, зав. кафедрой.

Ирина Ивановна Воржева – канд. мед. наук, доцент.

требность в β_2 -агонистах короткого действия (КД). Гораздо позже уменьшается БГР, снижение которой продолжается в течение многих месяцев и даже лет лечения [5–7]. Таким образом, для эффективного лечения БА, влияющего и на ключевые патогенетические механизмы заболевания, требуется намного большая продолжительность терапии, чем только для уменьшения симптомов болезни. К настоящему времени проведено большое число работ, подтверждающих справедливость этих выводов. Результаты исследований показали, что режим терапии (доза и длительность назначения ИГКС), выбираемый только на основании оценки симптомов и показателей ФВД, может не соответствовать уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве.

Говоря о симптомах как об индикаторе тяжести БА и эффективности ее лечения, необходимо иметь в виду два обстоятельства: насколько адекватно оценивают симптомы сами больные и является ли устранение симптомов надежным маркером снижения интенсивности воспаления в бронхиальном дереве. С этой точки зрения заслуживают внимания данные о недооценке тяжести БА самими больными: даже на фоне тяжелых симптомов БА более 40% больных считают свое заболевание хорошо или полностью контролируемым [8]. При этом, по мнению большинства пациентов, БА обязательно должна сопровождаться симптомами. Аналогичные результаты получены в самое недавнее время и в исследовании NHWS [2].

Вместе с тем даже отсутствие симптомов БА вовсе не обязательно сопровождается отсутствием воспаления в бронхиальном дереве. Такой вывод позволяет сделать рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное у больных легкой БА с аллергией к клещу домашней пыли [9]. Повторное ингаляционное воздействие низких доз аллергена не сопровождалось появлением симптомов, увеличением потребности в β_2 -агонистах КД или снижением ОФВ₁, как в группе пациентов, получающих будесонид (400 мкг/сут), так и в группе плацебо. Однако в группе плацебо воздействие аллергена привело к достоверно большему приросту количества эозинофилов в мокроте и других маркеров воспаления, а также к повышению БГР в тесте с метахолином по сравнению с пациентами, которым проводилась терапия ИГКС. Эти данные свидетельствуют, что повторный контакт с низкими дозами аллергена, не сопровождающийся появлением симптомов БА, может активировать так называемое “немое” воспаление, уровень которого зависит от терапии ИГКС.

Факты, подтверждающие, что не только симптомы, но и показатели ФВД не являются достаточно чувствительным индикатором активности воспаления в бронхах, получены в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании в параллельных группах [10]. В этом исследовании 35 пациентов с персистирующей БА в течение года получали стабильную дозу **флутиказона пропionato** (ФП) – 750 мкг 2 раза в сутки. Исходно, через 3 и

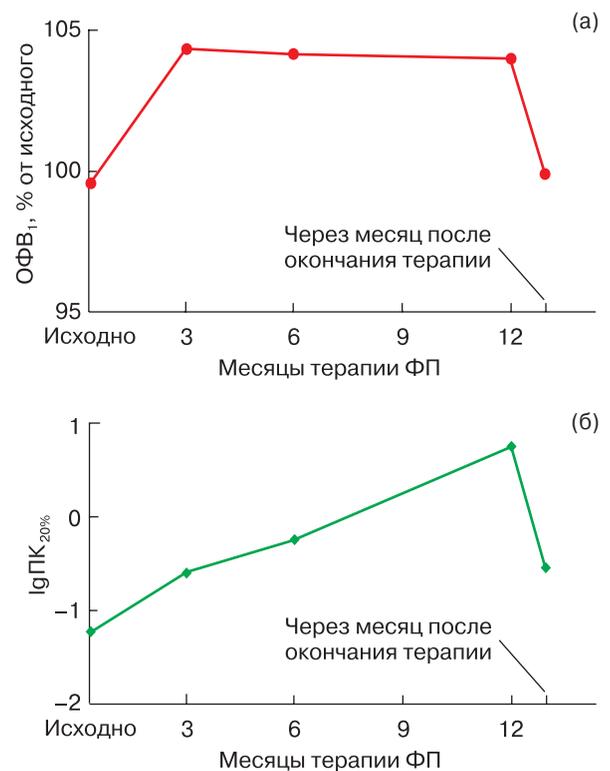


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ и БГР на фоне терапии ИГКС в стабильной дозе [10]. а – ОФВ₁. б – БГР в тесте с метахолином (ПК_{20%} – пороговая концентрация метахолина, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20% от исходного уровня).

12 мес оценивались данные цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), ФВД, БГР (провокационный тест с метахолином), проводилась биопсия слизистой оболочки бронха. В течение первых 3 мес терапии ОФВ₁ возрастал, но, выйдя на плато, в последующие 9 мес оставался без изменений. В это же время число эозинофилов и тучных клеток в БАЛ у больных, получающих ФП, достоверно уменьшалось по сравнению с группой плацебо. Уменьшалась и БГР, отражая снижение интенсивности воспаления в дыхательных путях на протяжении всего лечебного периода (рис. 2). В более поздних исследованиях аналогичные результаты получены Lundback В. et al. [7], показавших многократное снижение БГР в процессе 3-летней терапии БА сальметеролом и ФП в виде фиксированной комбинации (Серетид). При этом у 1/3 пациентов с полным контролем БА пороговая концентрация метахолина (ПК_{20%}) достигла уровня >8 мг/мл, т.е. уровня, характерного для здоровых лиц.

Другим важным фактом, продемонстрированным Ward С. et al. [10], является принципиальная возможность терапевтического влияния на процессы ремоделирования. Толщина субэпителиальной базальной мембраны достоверно уменьшилась как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с группой плацебо только через 12 мес лечения ФП. Таким образом, для максимального снижения интенсивности воспаления и связанных с ним

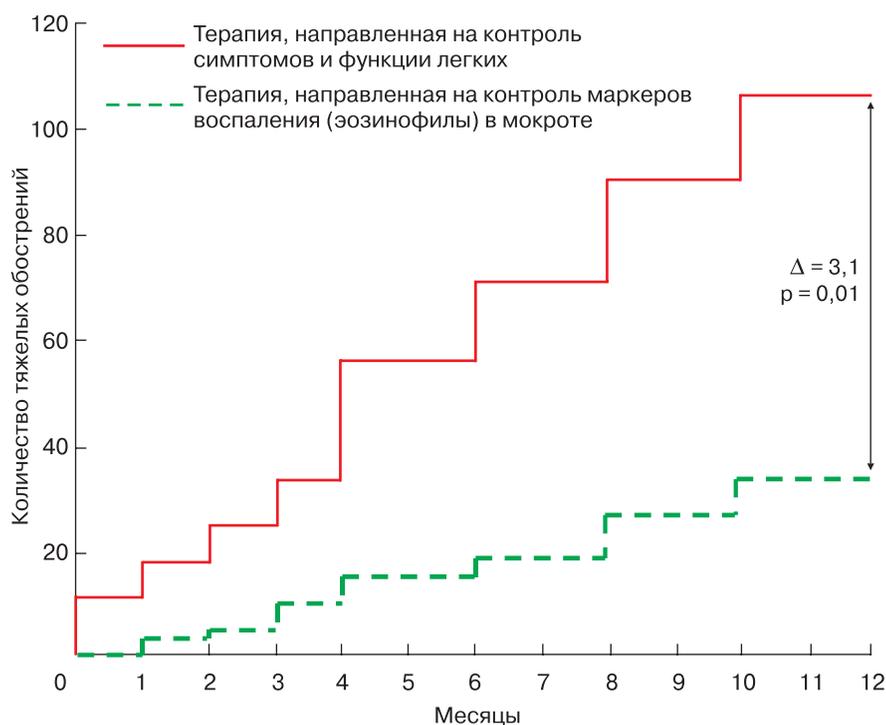


Рис. 3. Количество тяжелых обострений БА при различных целях терапии [12].

БГР и ремоделирования бронхов необходима длительная терапия ИГКС.

Исследования, выполненные в последние годы, показали, что лечение, направленное на подавление воспаления, является более эффективным в сравнении с терапией, ориентированной только на симптомы. У 75 больных легкой/среднетяжелой БА, рандомизированных в две группы, сравнивалась частота обострений за 2-летний период [11]. В первой группе объем терапии изменялся согласно стандартному ступенчатому подходу, а во второй группе дополнительно учитывалась степень БГР. Пациенты, которым проводилось лечение, ориентированное на снижение БГР, получали более продолжительную терапию фиксированными дозами ИГКС на каждой ступени. В результате у них частота обострений была почти в 2 раза меньше, чем у пациентов, чья терапия была ориентирована только на уменьшение симптомов и улучшение ФВД: 0,23 и 0,43 обострения на 1 человека в год ($p = 0,03$).

Еще более демонстративным является исследование, в котором в качестве дополнительного индикатора для выбора объема терапии использовалась эозинофилия индуцированной мокроты, а показателем эффективности служило число тяжелых обострений БА за 12 мес [12]. Больных со среднетяжелой/тяжелой БА ($n = 74$) рандомизировали в две группы. В 1-й группе лечение проводилось по стандартам Британского торакального общества, согласно которым доза ИГКС определялась выраженностью симптомов и показателями ФВД. Во 2-й группе больных критерии выбора дозы ИГКС дополнялись количеством эозинофилов в индуцированной мокроте. В течение 1 года пациенты осуще-

ствляли 9 визитов к врачу, на которых пересматривалось проводимое лечение. В 1-й группе больных количество эозинофилов в мокроте было на 63% выше, а тяжелые обострения БА развивались в 3,1 раза чаще по сравнению с группой, где дополнительно учитывался уровень эозинофильного воспаления (рис. 3). Заслуживает внимания тот факт, что средняя доза ИГКС в конечных точках не различалась между группами.

Приведенные данные позволяют согласиться с мнением FitzGerald J.M. et al. [13] о том, что терапия БА, направленная на снижение уровня воспаления и требующая более продолжительного применения стабильных доз ИГКС, является более эффективной по сравнению с подходом, направленным только на уменьшение симптомов БА и улучшение ФВД. Следовательно, целью лечения БА

должно быть длительное подавление воспаления, предотвращающее развитие ее симптомов и осложнений. Другими словами, сохраняющиеся даже достаточно редкие клинические проявления БА служат индикатором персистирующего воспаления, а соответственно и недостаточной базисной терапии, которую необходимо в этих условиях продолжать до исчезновения (минимизации) потребности в препаратах для купирования симптомов. Продолжающееся использование пациентами препаратов, купирующих симптомы, свидетельствует о недостаточном контроле БА, а соответственно и воспаления, лежащего в ее основе.

Достижимо ли контролируемое течение БА сегодня?

Накоплено много доказательств того, что ИГКС и особенно их комбинации с β_2 -агонистами ДД способны в значительной степени снижать частоту дневных и ночных симптомов, улучшать ФВД и уменьшать число обострений БА. Вместе с тем до 2004 г. комплексная оценка этих показателей в контексте контроля БА не проводилась. Возможность достижения и поддержания контроля БА в процессе длительной (1 год) комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами ДД впервые была изучена в крупномасштабном ($n = 3416$) исследовании **GOAL** (Gaining Optimal Asthma control – Достижение оптимального контроля астмы) [14, 15]. Специально для этого исследования были разработаны строгие критерии полного и хорошего контроля БА. Полный контроль определялся как отсутствие дневных и ночных симптомов, потребности в β_2 -агонистах КД, обращений за неотложной помощью и обострений,

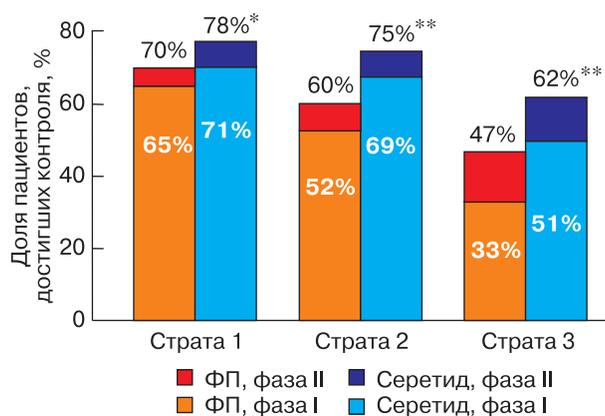


Рис. 4. Доля пациентов, достигших контроля БА (полный и хороший контроль) в процессе 12-месячной терапии в исследовании GOAL [14]. Различия между группами в соответствующих стратах достоверны: * – $p = 0,003$, ** – $p < 0,001$.

нежелательных эффектов лечения, а также уровень ПСВ $\geq 80\%$ от должных значений на протяжении 7 из 8 нед. При хорошем контроле допускалось не более 2 дней в неделю с симптомами выраженностью не более 1 балла и не более 4 эпизодов использования β_2 -агонистов КД по потребности.

Для сравнительной оценки эффективности монотерапии ИГКС (флутиказона пропионат) и комбинированной терапии ИГКС + β_2 -агонист ДД (сальметерол/ФП – САЛ/ФП, Серетид) пациенты были рандомизированы на две группы, каждая из которых была стратифицирована в зависимости от объема терапии до включения в исследование. Первую страту составили пациенты, не использовавшие ИГКС, вторую – получавшие низкие дозы ИГКС (≤ 500 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат), третью – средние дозы ИГКС (500–1000 мкг/сут). Дизайн исследования предполагал две фазы: во время 1-й фазы объем терапии увеличивался каждые 12 нед до достижения полного контроля БА или максимальной дозы ФП (1000 мкг/сут), во 2-й фазе пациенты продолжали прием ФП или САЛ/ФП в дозе, достигнутой к моменту окончания 1-й фазы.

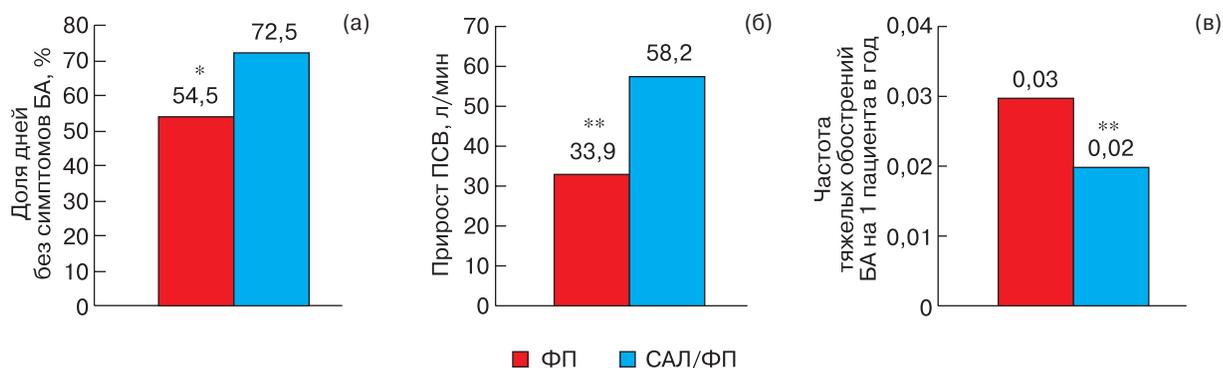


Рис. 5. Доля дней без симптомов БА (а), прирост ПСВ (б) и частота тяжелых обострений БА (в) в исследовании GOAL в течение всего периода наблюдения (52 нед); обобщенные данные по всем стратам [16]. Различия между группами достоверны: * – $p < 0,025$, ** – $p < 0,001$.

Результаты исследования GOAL показали, что терапия, направленная на предотвращение каких-либо проявлений БА (т.е. на достижение контроля БА), позволяет достичь его в большинстве случаев, при этом у значительной части пациентов достигается полный контроль БА. Контролируемое течение БА (хороший и полный контроль) на фоне лечения САЛ/ФП было достигнуто в 1-й, 2-й и 3-й стратах у 78, 75 и 62% пациентов, что достоверно выше по сравнению с монотерапией ФП (рис. 4). Кроме того, при терапии САЛ/ФП контроль БА достигался быстрее, чем при монотерапии ИГКС. Если при лечении САЛ/ФП критерии хорошего контроля БА были достигнуты у 50% пациентов через 21 нед после начала терапии, то при лечении ФП – только через 44 нед. Обращает на себя внимание, что во 2-й фазе на фоне продолжающейся терапии стабильными дозами ИГКС частота контролируемого течения БА возрастала.

Кроме частоты достижения контролируемого течения БА, в исследовании GOAL использовались и дополнительные показатели эффективности. В частности, анализировались доля дней без симптомов БА, частота использования β_2 -агонистов КД и количество дней без их применения, утрення ПСВ, число ночных пробуждений и тяжелых обострений БА, требующих экстренного обращения за медицинской помощью или госпитализации [16]. По всем этим параметрам также было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии. У больных в группе САЛ/ФП было достоверно больше бессимптомных дней и ночей, меньше была потребность в β_2 -агонистах КД, в большей степени увеличивалась утрення ПСВ, значительно реже развивались тяжелые обострения БА по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ФП (рис. 5). В целом регулярное применение САЛ/ФП обеспечивало за год у больных БА на 85–95 больше дней без симптомов по сравнению с пациентами, лечившимися ФП (страты 2 и 3).

Таким образом, исследование GOAL продемонстрировало, что увеличение объема проводимой терапии, направленной на предотвращение симптомов, с последующим длительным продолжением лечения САЛ/ФП (Серетидом) в стабильной дозе позволяет добиться контролируемого течения БА в большинстве случаев. Предлагаемый

подход к терапии – стремление к достижению контролируемого течения БА – позволил существенно снизить частоту симптомов и улучшить качество жизни даже у тех больных, у которых в процессе исследования не удалось достичь контроля заболевания [15]. Важным результатом исследования стали данные о том, что достижение контроля БА при длительном использовании стабильной дозы САЛ/ФП не сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, включая супрессию функции надпочечников [14].

Заключение

Выраженность и динамика симптомов в процессе лечения БА недостаточно информативны для определения интенсивности воспаления в бронхах. Поэтому терапевтическая стратегия (дозовый режим и длительность назначения ИГКС), определяемая только на основании оценки симптомов и показателей ФВД, может быть недостаточно адекватной уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве. Для достижения максимального терапевтического эффекта, в том числе в отношении БГР и ремоделирования дыхательных путей, обусловленных хроническим воспалением, необходима длительная комбинированная терапия с использованием достаточных доз ИГКС и β_2 -агонистов ДД. Стратегия длительного стабильного дозирования ИГКС при лечении БА наиболее полно соответствует указанным требованиям. Доказательная база этой стратегии включает многочисленные исследования, в которых оценивался не только клиничко-функциональный статус больных, но и влияние фармакотерапии на различные механизмы воспаления, БГР и ремоделирования бронхов.

Стратегия длительного стабильного дозирования ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами ДД, обоснованная в

исследовании GOAL, соответствует современным международным рекомендациям по достижению контроля БА, критерии которого унифицированы и просты для использования в повседневной клинической практике [1].

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2007.
2. Огородова Л.М. Результаты Европейского исследования распространенности и терапии астмы: Презентация. 2008. www.nhwsurvey.com
3. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2004.
4. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma // Thorax. 2003. V. 58. Suppl. 1. P. i1.
5. Reddel H.K. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 21. № 1. P. 226.
6. Woolcock A.J. // Clin. Exp. Allergy Rev. 2001. V. 1. № 2. P. 62.
7. Lundback B. et al. Sustained asthma control can eliminate airway hyperreactivity: a 3 year study // Presented at the 16th Annual European Respiratory Society Congress, Munich 2006. P. 1291.
8. Pedersen S. // Presented at the 15th annual European Respiratory Society congress, Copenhagen, 2005.
9. de Kluiver J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 294.
10. Ward C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. № 4. P. 309.
11. Sont J.K. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 1043.
12. Green R.H. et al. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1715.
13. FitzGerald J.M. et al. // Clin. Ther. 2005. V. 27. № 4. P. 393.
14. Bateman E.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
15. Pedersen S. et al. // Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 120. P. 1036.
16. Woodcock A.A. et al. // Prim. Care Respir. J. 2007. V. 16. № 3. P. 155. ●

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера.

Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.