

Легкая персистирующая бронхиальная астма: вопросы диагностики, лечения и контроля

Н.П. Княжеская

В последние годы произошел значительный прогресс в диагностике и лечении **бронхиальной астмы (БА)**. Это связано с определением БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей и с широким применением вследствие этого **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)** в качестве базисных противовоспалительных препаратов. Однако несмотря на достигнутые успехи, уровень контроля БА нельзя считать удовлетворительным. Так, почти треть больных БА не менее 1 раза в месяц страдает от ночных симптомов, более трети пропускает из-за болезни учебу или работу, более 40% пациентов вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострений. Не последнюю роль в возникновении подобной ситуации играют поздняя постановка диагноза БА, недостаточная осведомленность врачей о патогенезе заболевания и, соответственно, выбор неправильного лечения.

Проблемы диагностики БА

Гиподиагностика БА является повсеместной. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что БА часто не диагностируется, а следовательно, неправильно лечится. Многие пациенты терпят проявления болезни, а их перемежающийся характер приводит к тому, что пациент привлекает к ним. Другой важной причиной гиподиагностики БА является неспецифичный характер симптомов: нередко врач принимает БА за различные формы бронхита и вследствие этого назначает неэффективное лечение антибиотиками и препаратами против кашля.

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

Постоянно упоминается тезис: “Всё, что сопровождается свистящими хрипами, еще не является астмой”, но БА как причина свистящих хрипов и связанных с этим симптомов настолько распространена, что правильнее будет сказать: “Всё, что сопровождается свистящими хрипами, следует считать БА, пока не доказано обратное”.

БА – одно из наиболее распространенных заболеваний: БА регистрируется более чем у 5% взрослых, а у детей еще чаще – до 10%. Официальная российская статистика приводит очень низкие показатели распространенности БА, иногда не превышающие нескольких промилле. В последние годы в России были проведены современные эпидемиологические исследования, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества. Основываясь на этих достоверных данных, можно утверждать, что БА так же актуальна в России, как и в других странах Европы, а общее число больных БА в стране приближается к 7 млн. Однако на учете состоит менее 1 млн. больных. Возникает естественный вопрос: о каких больных идет речь? В первую очередь, в официальную статистику поступают сведения о больных, которые неоднократно вызывают “скорую помощь” и госпитализируются, т.е. преимущественно о больных с тяжелыми формами БА. Поэтому особое значение приобретает **своевременная диагностика легких форм БА** – именно эти формы заболевания долгое время скрываются под масками других болезней, часто несуществующих, например “хронического бронхита с аллергическим (или астматическим) компонентом”.

Признание ключевой роли воспаления в патогенезе БА привело к созданию современного **определения** этого заболевания: БА, вне зависимо-

сти от тяжести течения, – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к бронхиальной гиперреактивности (БГР), которая, в свою очередь, вызывает повторные эпизоды хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая нередко обратима, спонтанно или под влиянием лечения.

Следует обратить внимание на следующее положение: **БА – хроническое персистирующее воспалительное заболевание** вне зависимости от тяжести течения. Признаки аллергического воспаления обнаруживаются в дыхательных путях даже при легком течении БА, даже в ремиссию. Воспалительный процесс приводит к БГР, обструкции и появлению респираторных симптомов. Это положение является принципиально важным в современной концепции болезни, обосновывая необходимость длительной, а иногда и постоянной базисной терапии БА независимо от того, находится ли болезнь в данный момент в фазе обострения или нет.

Существует **четыре степени тяжести течения БА**: легкая интермиттирующая, легкая персистирующая, среднетяжелая персистирующая, тяжелая персистирующая; иногда выделяется тяжелая персистирующая стероидозависимая БА. Бывает довольно трудно провести четкую границу между легкой персистирующей и среднетяжелой или среднетяжелой и тяжелой БА. Ответ на этот вопрос может быть получен только после назначения адекватного лечения и достижения **контроля БА**.

Уже при легкой персистирующей БА препаратами выбора являются **ИГКС**, а в качестве альтернативы им рассматривают теофиллины с замедленным высвобождением, кромоны или антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Но если у пациента при терапии альтернативными препаратами не удастся достичь полного контроля БА в течение 2 нед, то необходимо назначение ИГКС. ИГКС признаны наиболее эффективными средствами базисной терапии, и их использование рекомендуется у всех пациентов с персистирующей БА, включая легкую. Эти препараты снижают активность воспаления, выраженность БГР и частоту обострений. Следует еще раз подчеркнуть, что у пациентов с легкой БА даже в отсутствие клинических проявлений могут сохраняться воспаление в слизистой оболочке бронхов и БГР. Поэтому рекомендуется раннее назначение ИГКС, которое потенциально может предотвратить или замедлить развитие структурных изменений в бронхах вследствие хронического воспаления.

Рассмотрим **критерии легкой персистирующей БА**:

- дневные симптомы ≥ 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- ночные симптомы возникают 2–4 раза в месяц;
- обострения заболевания могут нарушать активность и сон;
- пиковая скорость выдоха (ПСВ) $>80\%$ от должного значения;
- суточные колебания ПСВ 20–30%.

Если пациент с легкой БА переносит частые обострения, то терапию следует назначать по 3-й ступени (средней тяжести). Необходимо помнить, что у пациентов с легкой БА течение болезни также характеризуется высокой вариабельностью: ухудшения возникают на фоне вирусных инфекций, при контакте с аллергенами, сигаретным дымом, при эмоциональных и физических нагрузках. Большинство пациентов с легкой персистирующей БА являются активными членами общества, но их жизнь ограничена возможностью появления симптомов заболевания и даже приступов удушья. Тем не менее полномасштабных клинических исследований, посвященных проблемам этой категории больных, проведено немного.

Принимая во внимание доказанную высокую клиническую эффективность **комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия (ДД)** при среднетяжелой БА, можно предположить, что этот подход будет успешен и у пациентов с более легким течением заболевания. В исследовании OPTIMA авторами было убедительно показано, что монотерапия ИГКС не обеспечивает достаточного контроля при использовании различных доз будесонида, а при добавлении к терапии β_2 -агониста ДД формотерола значительно улучшается контроль симптомов БА, не маскируя воспаления.

Далее мы рассмотрим недавно опубликованные данные **исследования Lundback B. et al.**, в котором у пациентов с легкой и среднетяжелой БА оценивались возможности достижения длительного контроля болезни при применении ИГКС и β_2 -агонистов ДД в монотерапии или в комбинации.

Дизайн исследования

Целью исследования Lundback B. et al. была оценка возможности достижения длительного контроля БА у пациентов с легкой и среднетяжелой БА при применении комбинированной терапии **сальметеролом и флутиказона пропионатом** (Сал/ФП) в сравнении с монотерапией **сальметеролом** (Сал) или **флутиказона пропионатом** (ФП).

В это рандомизированное двойное слепое исследование, проведенное в параллельных группах, было включено 322 пациента с сохраняющимися симптомами БА из примерно 4000 больных БА, участвовавших в проведенном в Швеции масштабном эпидемиологическом исследовании. Использовались следующие **критерии включения**.

1. Наличие всех критериев:

- возраст 18–70 лет;
- клинические проявления легкой или среднетяжелой БА;
- симптомы заболевания ≥ 2 раз в неделю.

2. Наличие хотя бы одного из критериев:

- БГР в тесте с метахолином, $PK_{20} < 8$ мг/мл – пороговая концентрация метахолина, приводящая к 20% снижению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁);

- суточная вариабельность ПСВ $\geq 20\%$ (более 3 дней из 14 последних дней вводного периода);
- различие между наилучшим и вторым минимальным значением ПСВ в течение любых 7 дней вводного периода $\geq 30\%$;
- положительный бронходилатационный тест – увеличение ОФВ₁ или ПСВ на $\geq 15\%$ после ингаляции салбутамола (800 мкг).

Пациенты **не включались в исследование**, если получали ИГКС в дозе ≥ 1200 мкг/сут, имели гиперчувствительность к β_2 -агонистам или ИГКС, перенесли в течение последних 12 мес жизнеугрожающее обострение БА или инфекцию дыхательных путей в течение последних 4 нед. Кроме того, не включались беременные и кормящие грудью женщины.

В течение 1 мес до вводного периода пациенты продолжали получать терапию, которую они использовали до начала исследования. В течение первого месяца вводного периода у больных, пользовавшихся ИГКС, доза препаратов снижалась, и в течение последующего месяца они получали не более 400 мкг будесонида (или другой ИГКС в эквивалентной дозе). По окончании 2 мес вводного периода 282 пациента были рандомизированы в следующие **фармакотерапевтические группы**:

- Сал 50 мкг 2 раза в сутки;
- ФП 250 мкг 2 раза в сутки;
- Сал/ФП 50/250 мкг 2 раза в сутки.

Все препараты применялись с помощью порошкового ингалятора Мультидиск дважды в день в течение 12 мес. Для оценки приверженности терапии (комплаенса) на каждом визите в клинику регистрировались показания счетчика доз в ингаляторе Мультидиск (по отношению к предписанному количеству доз). В качестве средства для купирования симптомов использовался салбутамола.

Эффективность и безопасность (частота нежелательных явлений) терапии оценивались во время визитов в клинику и при просмотре дневников пациентов. Эффективность определялась по данным дневников за последние 7 дней перед рандомизацией и за последние 14 дней перед каждым визитом в клинику в течение лечебно-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика рандомизированных пациентов

Показатели	Группы		
	Сал/ФП (n = 95)	ФП (n = 92)	Сал (n = 95)
Средний возраст, годы	39,9 ± 11,9	39,1 ± 12,0	40,7 ± 12,3
Доля мужчин, %	34	42	37
Доля пациентов с продолжительностью БА >10 лет, %	58	58	71
Курящие, %	14	12	17
ОФВ ₁ , % от должного	92,1	93	94,9
ПК ₂₀ в тесте с метахолином, мг/мл	0,5	0,6	0,9
Доля пациентов с ПК ₂₀ в тесте с метахолином <8 мг/мл, %	97,8	97,8	98,9
Доля пациентов с положительным бронходилатационным тестом, %	22,1	17,4	21,1
Доля пациентов с вариабельностью ПСВ, %	16,8	17,4	24,2
Исходная терапия, % пациентов			
β ₂ -агонисты короткого действия	93	95	95
β ₂ -агонисты ДД	20	22	28
ИГКС	73	62	66
другая*	5	3	3

* Кромогликат натрия, монтелукаст или комбинированная терапия ИГКС и β₂-агонистами ДД.

го периода (визиты через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после рандомизации).

Основным **показателем эффективности** было количество пациентов, нуждавшихся в увеличении объема терапии, что было необходимым при отсутствии контроля БА. БА считалась неконтролируемой, если у пациента наблюдалось ≥2 обострений в течение 12 мес лечебного периода или если пациент имел ≥2 из следующих критериев отсутствия контроля (в течение последних 2 нед перед визитом):

- более 2 эпизодов ночных симптомов, потребовавших применения сальбутамола;
- дневные симптомы, требовавшие использования сальбутамола чаще чем каждый второй день;
- суточные колебания ПСВ ≥20% в течение более 4 дней;
- снижение ПСВ на 15% и более;
- снижение ОФВ₁ по сравнению с предыдущим визитом на 10% и более.

В случае отсутствия контроля БА объем терапии увеличивался (открытая фаза исследования) следующим образом:

- группа Сал 50 мкг 2 раза в сутки (р/сут) – назначался Сал/ФП 50/250 мкг 2 р/сут;
- группа ФП 250 мкг 2 р/сут – назначался ФП 500 мкг 2 р/сут;

- группа Сал/ФП 50/250 2 р/сут – назначался Сал/ФП 50/500 2 р/сут.

Обострением БА считалось любое ухудшение течения заболевания, которое сопровождалось на протяжении 2 дней и более: увеличением потребности в сальбутамоле по сравнению с вводным периодом более чем на 6 ингаляций в сутки; самостоятельным увеличением объема использования базисной терапии (исследуемый препарат или дополнительный прием ИГКС) на 2 дозы в день и более; невозможностью посещать работу или совершать обычную деятельность. Если для купирования обострения было недостаточно увеличения частоты приема сальбутамола, то назначался преднизолон (25 мг/сут внутрь) на 5 дней. Пациенты, которым требовалось увеличение объема терапии вследствие перенесенных 2 обострений, заканчивали участие в двойной слепой фазе исследования и продолжали участие в открытой фазе.

В качестве дополнительных показателей эффективности оценивались: количество пациентов, имевших ≥2 обострений в течение 12 мес после рандомизации; выраженность БГР (тест с метахолином выполнялся исходно и через 12 мес), показатели функции внешнего дыхания (ФВД) –

ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Кроме того, по данным дневников пациентов анализировались ПСВ, потребность в сальбутамоле для купирования симптомов, выраженность симптомов и нежелательные явления.

Результаты исследования

Исходная клиническая характеристика больных всех фармакотерапевтических групп была одинаковой (табл. 1). Пациенты имели легкую и среднетяжелую БА: средний ОФВ₁ превышал 90% от должного, симптомы возникали не чаще 1 раза в день у 48% больных, пробуждения ночью или рано утром имелись не чаще 1 раза в течение 2 нед у 49%. Большинство пациентов (68%) ранее получали терапию ИГКС, медиана дозы которых составила 500 мкг/сут будесонида. Среди всех пациентов, прошедших тест с метахолином, 98% имели БГР. У 19% больных наблюдалась вариабельность ПСВ, 20% имели положительные результаты бронходилатационного теста.

В целом 93,3% пациентов участвовали в исследовании на протяжении всего запланированного срока – 12 мес после рандомизации (в группе Сал/ФП – 90,5%, ФП – 94,6%, Сал – 94,7%). Причинами преждевременного выбытия из исследования были нежелательные явления, отсутствие комплайенса и потеря для наблюдения. На протяжении исследования комплайнс составлял более 70% у всех пациентов.

Увеличение объема терапии потребовалось наименьшему числу пациентов при применении Сал/ФП (n = 10; 10,5%), что достоверно (p < 0,001) отличалось от группы ФП (n = 32; 34,8%) и Сал (n = 58; 61,1%). Чаще всего объем терапии увеличивался из-за обострений. Доля пациентов, имевших ≥2 обострений за 12 мес, была значительно меньше в группе Сал/ФП (4,2%) в сравнении с группами ФП (17,4%, p < 0,01) и Сал (40%, p < 0,001).

Медиана доли дней **без симптомов** была больше в группах ФП (67,9%) и Сал/ФП (66,7%) в сравнении с группой Сал (44,5%, p < 0,05). Доля ночей без симптомов также была больше у получавших ИГКС или комбини-

рованную терапию (по 100%) в сравнении с применявшими β_2 -агонист ДД (92,3%, $p < 0,001$). Аналогичные различия были установлены при анализе доли дней без использования сальбутамола: в группах Сал/ФП и ФП медиана была значительно выше (по 85,7%) по сравнению с группой Сал (60%, $p < 0,05$). Во всех трех группах медиана доли ночей без применения сальбутамола была одинаковой (100%).

Снижение выраженности БГР после 12 мес терапии (рисунок) было более выраженным у пациентов, использовавших комбинированный препарат (ПК₂₀ в тесте с метахолином 1,8 мг/мл), по сравнению с больными групп ФП (ПК₂₀ 1,1 мг/мл; $p < 0,05$) и Сал (ПК₂₀ 0,7 мг/мл; $p < 0,001$). Динамика показателей ФВД, которая также демонстрирует превосходство комбинированной терапии, отражена в табл. 2.

Нежелательные явления (преимущественно не связанные с изучаемыми препаратами) в ходе исследования наблюдались у 92 (97%), 88 (96%) и 90 (95%) пациентов среди получавших Сал/ФП, ФП и Сал. Наиболее частые ($\geq 5\%$ пациентов) нежелательные явления представлены в табл. 3, при этом на первом месте были инфекции дыхательных путей.

Обсуждение

Результаты исследования Lundback B. et al. свидетельствуют, что в группе, использовавшей комбинированный препарат (Сал/ФП), значительно меньше больных нуждались в увеличении объема терапии для достижения эффективного контроля БА в сравнении с получавшими монотерапию β_2 -агонистами ДД или ИГКС. Кроме того, применение комбинированного препарата сопровождалось меньшей частотой обострений в срав-

Таблица 2. Динамика показателей ФВД по окончании 12 мес лечебного периода

Показатель	Динамика показателей ФВД в группах (разность с исходным значением)			Различия в динамике показателей между группами		
	Сал/ФП	ФП	Сал	Сал/ФП – ФП	Сал/ФП – Сал	ФП – Сал
Утренняя ПСВ, л/мин	38	21	7	+16,9**	+30,7***	+13,9*
Суточные колебания ПСВ, л/мин	-2,5	-1,6	-0,2	-0,9	-2,3***	-1,4*
ОФВ ₁ , л	0,09	0,02	-0,05	+0,07	+0,14***	+0,07
ФЖЕЛ, л	0,07	0,05	-0,02	+0,01	+0,09*	+0,08

Примечание. Достоверность различий между группами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

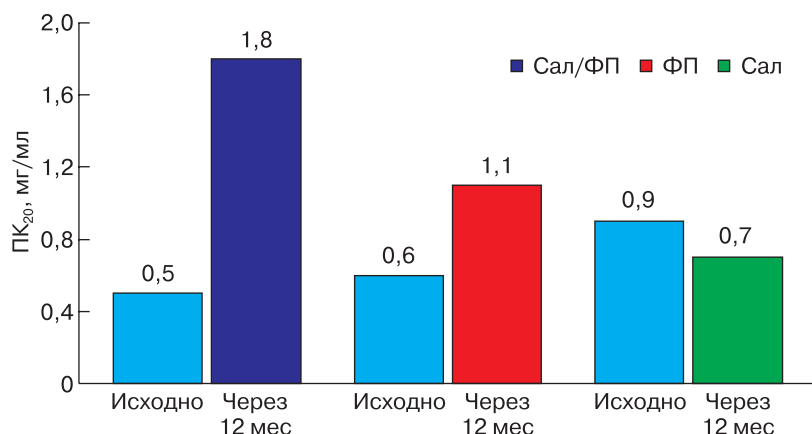
Таблица 3. Нежелательные явления, наиболее часто регистрировавшиеся на протяжении лечебного периода

Нежелательные явления	Число нежелательных явлений в группах		
	Сал/ФП	ФП	Сал
Инфекции верхних дыхательных путей	70	72	52
Боль в мышцах и костях	9	11	8
Гастроэнтерит	11	5	5
Дисфония	10	8	2
Синусит	8	5	4
Головная боль	2	6	8
Тонзиллит	4	4	5
Бронхит	5	3	4
Кашель	2	3	7
Боль в грудной клетке	1	5	4
Судороги и спазмы мышц	6	0	2
Повышение артериального давления	0	5	2
Кандидоз	6	0	1

нении с использованием препаратов по отдельности. Терапия Сал/ФП также привела к более выраженному снижению БГР по сравнению с другими группами и к большему приросту показателей ФВД в сравнении с группой, получавшей β_2 -агонист ДД.

Таким образом, совместное применение ИГКС, обладающего выра-

женными противовоспалительными свойствами (ФП), и β_2 -агониста ДД (Сал) является более эффективным для достижения и поддержания контроля легкой и среднетяжелой БА по сравнению с монотерапией ФП или Сал. БА даже в бессимптомные периоды характеризуется хроническим воспалением, сопровождающимся



Динамика БГР (ПК₂₀ в тесте с метахолином) в течение 12 мес лечебного периода. Различия в динамике БГР между Сал/ФП и ФП, а также между Сал/ФП и Сал достоверны, различие между ФП и Сал незначимо (по Lundback B. et al.).

БГР. Разумно ожидать, что при легкой БА применение ФП должно приводить к достижению адекватного контроля БА, поэтому установленное в данном исследовании превосходство комбинированного препарата над ФП в отношении БГР было неожиданным. С другой стороны, результаты терапии Сал были вполне предсказуемыми: монотерапия β_2 -агонистами ДД не рекомендуется даже при легкой БА. В целом полученные результаты подчеркивают преимущества регулярной базисной терапии при персистирующей БА, особенно при использовании комбинированного препарата Сал/ФП.

Существует несколько гипотетических механизмов, способных объяснить установленное превосходство Сал/ФП над монотерапией ФП. Кроме собственно бронходилатирующего эффекта, β_2 -агонисты ДД могут оказывать определенное влияние на иннервацию слизистой оболочки бронхов и угнетать дегрануляцию тучных клеток, потенцируя противовоспалительное действие ИГКС. Предполагается, что ИГКС обладают протективным действием в отношении десенсилизации β_2 -адренорецепторов (снижения их количества и функциональной активности), наблюдающейся при их постоянной стимуляции, таким образом ИГКС могут способствовать длительному сохранению эффекта β_2 -агонистов. Сочетание ИГКС и β_2 -агонистов ДД более эффективно в сравнении с другими комбинациями средств базисной терапии и с монотерапией большими дозами ИГКС. Выраженный противовоспалительный эффект комбинации ИГКС и β_2 -агонистов ДД является аргументом для ее применения при легкой БА, которая сопровождается воспалением слизистой оболочки бронхов, ее отеком, экссудацией плазмы (повышением сосудистой проницаемости), гипертрофией гладкомышечных клеток и десквамацией эпителия.

Имеются доказательства того, что непродолжительные по времени изменения БГР в большей степени опре-

деляются активностью воспаления, в то время как ухудшение функции легких связано с медленно прогрессирующим увеличением реактивности бронхов. БГР представляет собой чрезмерно выраженную констрикторную реакцию бронхов на действие неспецифических раздражителей и имеет сложные механизмы развития, включающие не только воспаление, но также нарушения нейрональной (холинергической, адренергической и NO-зависимой) регуляции тонуса гладкомышечных клеток. Поэтому не удивительно, что комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистами ДД, воздействующая на воспалительный и невоспалительный компоненты патогенеза БГР (даже на самых ранних стадиях заболевания), является предметом всестороннего изучения.

Зачастую начальная оценка тяжести БА не пересматривается длительное время, и пациенты получают неадекватную терапию, основанную на заключении многолетней давности. Это приводит к тому, что у больных легкой БА симптомы персистируют и сохраняется относительно высокая смертность. У включенных в исследование больных сохранялись симптомы БА, несмотря на проводившуюся до начала исследования терапию (2/3 больных получали ИГКС), т.е. значительная доля больных не получала адекватного лечения. При этом более половины пациентов имели продолжительность заболевания не менее 10 лет. Таким образом, даже при легком течении заболевания может потребоваться увеличение дозы базисного препарата или его замена более эффективным.

Все изучавшиеся препараты хорошо переносились, о чем свидетельствует незначительное количество пациентов, преждевременно прекративших участие в исследовании из-за нежелательных явлений. Комбинированное применение ИГКС и β_2 -агонистов ДД является рациональным подходом при БА, поскольку оба класса лекарственных средств способны активировать глюкокортикостероидные рецепторы.

В результате появляется возможность использовать меньшие дозы ИГКС при большей клинической эффективности и снижении риска побочных эффектов.

Вызывала значительное беспокойство теоретическая вероятность того, что β_2 -агонисты ДД, как активные бронходилататоры, способны маскировать ухудшение воспаления при БА. Однако их сочетание с низкими дозами ИГКС позволяет избежать клинически не проявляющегося ухудшения воспалительного процесса, лежащего в основе заболевания. Уменьшение частоты обострений и БГР свидетельствует о том, что применение комбинированного препарата Сал/ФП (50/250 мкг дважды в день) не сопровождается маскировкой воспаления. Это тем более очевидно с учетом того факта, что у значительной доли пациентов до начала использования Сал/ФП сохранялись симптомы, несмотря на монотерапию ИГКС. В действительности более выраженное снижение БГР под действием Сал/ФП по сравнению с ФП может свидетельствовать о том, что комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистами ДД более эффективна, чем монотерапия ИГКС, в отношении угнетения воспаления в дыхательных путях.

В заключение подчеркнем, что в исследовании Lundback B. et al. была подтверждена высокая эффективность сочетанного применения ИГКС и β_2 -агонистов ДД у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, которые и составляют большинство больных БА. Комбинированный препарат сальметерол/флутиказона пропионат превосходил монотерапию ФП или сальметеролом в достижении и длительном поддержании контроля БА. Продемонстрированное снижение частоты обострений БА при использовании сальметерола/флутиказона пропионата, вероятно, является следствием лучшего контроля процессов воспаления, БГР и функции легких. ●

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru