



Наши догадки подтвердились более углубленным исследованием ФВД (R_{occ} , петля поток-объем). Выяснилось, что величина показателей ФВД, зависящих во многом от сотрудничества больного (ПОС, МОС₂₅) была снижена в той же степени, что и ПСВ, в то время как показатель, более объективно отражающий состояние бронхиальной проходимости — R_{occ} , был увеличен незначительно (114% д.в.).

Показатель переносимости больными физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой был незначительно снижен (84,7% д.в.). Однако следует сознавать, что на результаты этого теста могут повлиять субъективные, несвязанные с нарушением ФВД факторы. Вероятно, с этим связана выявленная нами положительная корреляция проходимой больными дистанции с ПОС и отсутствие корреляции с R_{occ} .

Нами изучалась взаимосвязь показателей ФВД с выраженностью болевого синдрома, как фактора, который может оказать существенное влияние как на выполнение дыхательного маневра при исследовании ФВД, так и выполнение теста 6-минутной ходьбы.

Нами выявлено, что с выраженностью боли были связаны ПОС, МОС₂₅ и дистанция 6-минутного теста, в то время как более объективный показатель бронхиальной проходимости — R_{occ} , никак не зависел от боли.

Показатели функционального статуса и болевого синдрома в процессе реабилитации значительно улучшились. Зарегистрированное нами снижение дистанции 6-минутного нагрузочного теста следует рассматривать как результат субъективного отношения больных к выполнению теста, поскольку это никак не увязывалось с улучшением остальных функциональных показателей.

Таким образом, исследование ФВД в сочетании с тестом 6-минутной ходьбы позволяет судить о функциональном статусе больных, перенесших ЛХЭ. У больных в раннем послеоперационном периоде после

ЛХЭ отмечаются лишь незначительные нарушения показателей ФВД и переносимости физической нагрузки, что, несомненно, говорит в пользу этого вида оперативного вмешательства. Исследование показывает, что наиболее существенное влияние на выполнение функциональных тестов, и, следовательно, на результаты тестов, оказывает выраженность болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулутко А. М., Прудков М. И. Желчнокаменная болезнь. — М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 144 с.
2. Малков И. С., Шаймарданов Р. Ш. Ким И. А. Эндохирургические вмешательства при острых заболеваниях органов брюшной полости (практическое руководство), 1996, Казань: Эндохирургия Татарстана.
3. Панцырев Ю. М., Галлингер Ю. И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. — М.: Медицина, 1984, 192 с.
4. Standardized lung function testing. // Bull. Europ. Physio-path. Resp. — 1983. — Vol. 19. — Suppl. 5. — P. 1-95.
5. Евфимьевский В. П. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях легких иной природы. — Москва. — 1998. — 32 с.
6. Wong D. L., Hockenberry-Eaton M., Wilson D., Winkelstein M. L., Schwartz P. Wong's Essentials of Pediatric Nursing, 6/e. // St. Louis, 2001, P. 1301.
7. Enright P. L., Sherrill D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. // Am J Respir Crit Care Med. — 1998; 158:1384-1387.
8. Чикина С. Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы). // Пульмонология, 2004, № 5. — С. 98-108.
9. Авдеев С. Н. Диспноз: механизмы, оценка, терапия. // Consilium Medicum, 2004, Том 06, № 4.

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Практические рекомендации по снижению дозы системных глюкокортикостероидов у больных стероидзависимой бронхиальной астмой

Р. С. ФАССАХОВ, И. Д. РЕШЕТНИКОВА, ФГУН Казанский НИИЭМ Роспотребнадзора, кафедра аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО Казанской государственной медицинской академии Росздрава.

Несмотря на то, что в официальных классификациях определение «стероидзависимая бронхиальная астма» (СтЗБА) отсутствует, его часто можно встретить в историях болезни, амбулаторных картах и научных публикациях. Клиницистам хорошо известно, что это особая категория больных, характеризующаяся тяжелым, часто инвалидизирующим течением, осложняющимся развитием нежелательных эффектов системной глюкокортикостероидной (сГКС) терапии. К сожалению, в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендации по ведению этой категории больных отсутствуют.

В связи с этим, разработка эффективных и безопасных подходов к снижению сГКС у больных СтЗБА является актуальной проблемой.

Что же такое «Стероидзависимая астма»? Это тяжелая форма заболевания, характеризующаяся упорным, постоянно рецидивирующим течением, для предупреждения симптомов которой больной длительными (в течение месяцев) курсами или постоянно принимает сГКС в виде таблеток или инъекций.

Чтобы не допустить зависимости больных от сГКС или «снять» больного с гормонов ведение таких пациентов должно включать в себя ряд этапов:

Алгоритм ведения больных стероидзависимой бронхиальной астмой 1-й этап. Дифференциальная диагностика СтЗБА.

Выявление и устранение причин стероидной зависимости:

• Ошибочный диагноз СтЗБА: Исключить	— Синдром Чарджа-Строса — Узелковый периартериит — ХОБЛ — Патологию голосовых связок — Трахеобронхомаляцию
• Ошибки в этиологической диагностике: Исключить или подтвердить	— Атопия → элиминационный режим — Аспириновая триада → отмена НПВС
• Сопутствующие заболевания как причина стероидной зависимости: Назначение адекватной терапии	— Бронхолегочная аспергиллез — Тиреотоксикоз — Хронический гнойный или грибковый риносинусит
• Неадекватная фармакотерапия:	— Необоснованное назначение пролонгированных сГКС

2-й этап. Назначение адекватной базисной терапии.

3-й этап. Обучение пациента заполнению дневника самоконтроля (пикфлоуметрия, потребность в β₂-агонистах, симптомы, нежелательные явления).

4-й этап. Начало снижения дозы СГКС через 2 недели (см. схему), темп снижения — индивидуальный. Запись в амбулаторной карте о начале снижения дозы СГКС с рекомендациями для других специалистов и выдача на руки пациенту памятки, содержащей данные рекомендации.

5-й этап. После полной отмены СГКС — постепенное уменьшение дозы ИГКС не снижая дозу ДДБА.

На первом этапе больной тщательно обследуется для выявления и устранения причин стероидной зависимости, исключения атопии (аллергии), наличия сопутствующих заболеваний, при выявлении которых проводится адекватная терапия. Проведенный нами анализ позволил выявить следующие причины стероидозависимости, которые мы рассмотрим в порядке их значимости.

- **Ошибочный диагноз бронхиальной астмы.** У взрослых ошибочный диагноз БА часто выставляют больным с хронической обструктивной болезнью легких, дисфункцией голосовых связок, синдромом Чарджа-Стросса, астматическим вариантом узелкового периартериита, опухолями бронхов, бронхоэктазами. Реже приходится проводить дифференциальную диагностику с трахеобронхомаляцией, обструктивным бронхитом, муковисцидозом. У детей к этим диагнозам следует добавить врожденные аномалии верхних дыхательных путей, дисфункцию ресничек и аспирацию инородных тел [5, 8].

И если при синдроме Чарджа-Стросса и узелковом периартериите применение СГКС по ежедневной схеме вполне обосновано, назначение их больным с ХОБЛ, патологией голосовых связок, трахеобронхомаляцией никакой пользы, кроме вреда, не принесет.

- **Ошибки в этиологической диагностике бронхиальной астмы.** Зачастую больного БА вообще не консультирует аллерголог-иммунолог, и диагноз «инфекционно-зависимая» или «инфекционно-аллергическая» БА ставится врачом только на основании данных анамнеза о связи обострений с некими «простудными заболеваниями». Консультация аллерголога обязательна всем больным с диагнозом БА. Оптимально — при первичной постановке диагноза. Распространенное мнение о том, что больные, постоянно принимающие СГКС, не подлежат консультации аллерголога — в корне неправильно. Действительно, в этих случаях не всегда больному можно сразу провести аллергологическое обследование (кожные пробы, лабораторные тесты). Однако основой аллергологической диагностики является анамнез, на сбор которого прием СГКС никоим образом не влияет. 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%). Проведенный нами анализ этиологического диагноза БА в поликлиниках г. Казани показал, что атопическая форма зафиксирована лишь у 15% из стоящих на учете взрослых больных БА. Это значит, что у остальных 35-40% всех больных БА этиологический диагноз — ошибочный.

Вторая по частоте ошибка в этиологической диагностике БА относится к больным с так называемой аспириновой астмой, которая диагностируется среди стероидозависимых больных БА в 19% случаев и выше [13]. Однако можно думать о заниженной диагностике этой формы заболевания, т.к. данные последних исследований свидетельствуют о наличии манифестированной или субклинической формы непереносимости НПВП у 80% больных с полипозными риносинуситами [12].

- **Ошибки в лечении, исходящие из ошибок в диагностике бронхиальной астмы.**

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 заболевания — аллерген. При выявлении последнего обязательно выполнение элиминационных мероприятий, направленных на полное устранение аллергена или максимально возможное уменьшение кон-

такта 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 стероидозависимости. 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) — стероидозависимость ему 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 у кошки являются белки слюны. По нашим данным, кожные пробы с выпускаемыми в России аллергенами кошки и собаки выявляют сенсибилизацию лишь у 40-45% больных с аллергией на этих животных. В течение последних 17 лет не производится и грибковые аллергены. С достаточно высокой степенью достоверности выявляют аллергию к животным (а также к тараканам) лабораторные тесты по определению специфических IgE-антител.

Несвоевременное проведение аллергологической диагностики, и — как следствие — невыполнение элиминационных мероприятий являются, по нашим наблюдениям, причиной применения СГКС у 25% стероидозависимых больных БА.

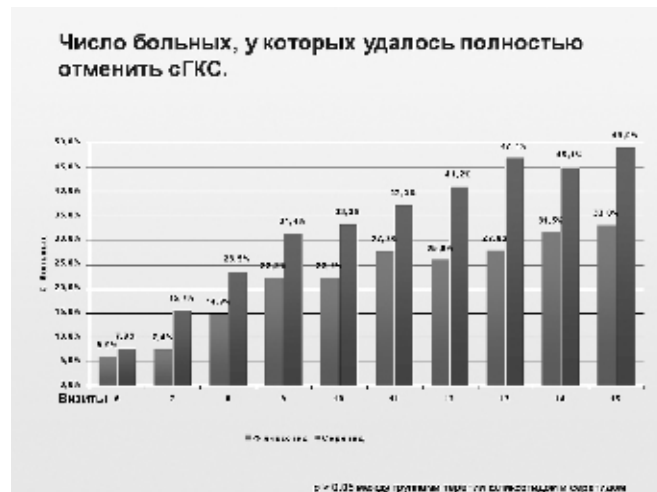
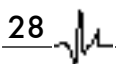


Рис. 1. Число больных, у которых удалось полностью отменить СГКС.

- **Неадекватная фармакотерапия бронхиальной астмы.** Речь идет, прежде всего, о необоснованном назначении СГКС. С сожалением приходится констатировать, что до сих пор больным БА назначают депо-препараты — масляные растворы триамцинолона (кеналог-40), метилпреднизолона (метипред-40, депо-медрол) и бетаметазона (дипроспан). При инъекции этих препаратов создается депо, постепенно, в течение 3-4 недель, высвобождающее ГКС в кровоток. В качестве оправдания такого метода терапии указывают на его «удобство для больных»: одна инъекция улучшает состояние пациентов на 3-4 недели. Весьма опасное заблуждение! Депонированные препараты ГКС представляют наибольшую опасность в плане развития побочных эффектов, прежде всего стероидозависимости. Постоянная концентрация ГКС в крови через 4-5 инъекций приводит к угнетению функции коры надпочечников, часто необратимому — 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 СтЗБА высок риск осложнений оперативного лечения переломов, обусловленный плохим заживлением ран, сниженным иммунитетом, стероидным диабетом. Именно с этими об-



стоятельствами связаны катастрофические цифры: летальность в течение первого года после перелома шейки бедра при остеопорозе достигает 50%!

В мировой практике пролонгированными препаратами ГКС лечат:

- некоторых страдающих БА психических больных, которые не могут самостоятельно принимать необходимые препараты;
- асоциальных лиц (наркоманов, алкоголиков) с тяжелой угрожающей жизни БА, отказывающихся правильно лечиться.

Назначая пациентам с БА пролонгированные препараты ГКС, врач ставит их наравне с указанными категориями больных.

● Сопутствующие заболевания как причина стероидозависимости. Одной из причин тяжелого постоянно рецидивирующего течения БА может быть сопутствующее заболевание: бронхолегочный аспергиллез, тиреотоксикоз, хронический гнойный или грибковый синусит [5, 6, 8], гастроэзофагально-рефлюксная болезнь [9, 10]. Терапия сопутствующего заболевания при адекватной базисной терапии БА позволяет отменить или существенно уменьшить дозу сГКС.

● Крайне тяжелое, нестабильное течение бронхиальной астмы, не поддающееся другим методам лечения. Среди наблюдавшихся нами стероидозависимых больных БА таких пациентов — меньшинство. Необходимость постоянного приема сГКС может быть обусловлена генетическими механизмами, приводящими как к повышенной экспрессии провоспалительных медиаторов, так и сниженной экспрессии противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, ИЛ1R-альфа). Гомозиготный полиморфизм Gly16 в молекуле β -2-адренорецептора ответственен за снижение реакции на β -агонисты, выявлена положительная коррелятивная связь этого генетического дефекта с тяжелым течением БА и частотой обострений [7].



Рис. 2. Снижение дозы сГКС у больных, получавших > 10 мг в сутки по преднизолону, на фоне терапии Фликсотидом или Серетидом.

На втором этапе к получаемому больным лечению (сГКС, обычно в таблетках) добавляют иГКС и пролонгированный симпатомиметик — оптимально — в одном ингаляторе. Наиболее очевидный и доступный подход к снижению и отмене сГКС при СтЗБА — замещение их ингаляционными ГКС в комбинации с длительнодействующими β 2-агонистами. В 2005 г. в России было спланировано и проведено сравнительное рандомизированное многоцентровое открытое исследование в параллельных группах «ГРОЗА» (ГоРмональноОЗависимая бронхиальная Астма), целью которого явилось изучение эффективности и безопасности терапии флутиказона пропионатом (Фликсотид) и комбинацией сальметерол/флутиказона пропионат (Серетид) в снижении дозы сГКС у больных СтЗБА [2-4].

В исследование, проведенное под руководством профессора Р. С. Фассахова в 6 российских центрах: (гг. Москва — НИИ иммунологии, профессор Н. И. Ильина, Санкт-Петербург — Медицинская академия, профессор В. И. Трофимов, Казань —

КНИИЭМ, профессор Р. С. Фассахов, Иркутск — ГИДУВ, профессор Б. А. Черняк, Томск — медицинский университет, профессор Л. М. Огородова, Самара — Медицинский университет, профессор А. В. Жестков) было включено 105 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с документально подтвержденным диагнозом СтЗБА в течение как минимум 6 предшествующих месяцев, но не более 10 лет, получавших пероральные препараты преднизолона в дозе 5-30 мг (или эквивалентную дозу другого перорального глюкокортикостероида) ежедневно, либо в дозе 10-60 мг через день; применявших до исследования ингаляционные ГКС (иГКС) в неадекватной дозе (эквивалентной менее 1000 мкг ФП); демонстрирующие $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ от должных величин до применения бронхолитика, и с обратимостью обструкции дыхательных путей $> 12\%$ и одновременно > 200 мл от исходного через 15 мин. после ингаляции 400 мкг сальбутамола, а также с отсутствием сочетания $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ от должных величин после применения бронхолитика.



Рис. 3. Снижение дозы сГКС у больных, получавших менее или равно 10 мг в сутки по преднизолону, на фоне терапии Фликсотидом или Серетидом



Рис. 4. Дневные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом

План исследования включал двухнедельный вводный период, в течение которого пациенты продолжали прием сГКС без изменения дозы, рандомизационный визит, когда пациенты распределялись в одну из исследуемых групп: первая группа получала флутиказона пропионат (дозирующий аэрозольный ингалятор Фликсотид [GlaxoSmithKline, Великобритания]) 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; вторая группа получала терапию сальметеролом/флутиказона пропионатом (дозирующий аэрозольный ингалятор Серетид [GlaxoSmithKline, Великобритания]) 25/250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; 13 визитов лечебного пе-

риода с двухнедельным интервалом и визит последующего наблюдения.

Основными показателями эффективности были выбраны: выраженное в процентах количество больных, у которых удалось полностью отменить сГКС; или снизить дозу сГКС; выраженное в процентах снижение дозы сГКС по сравнению с исходной (дозой получаемой на рандомизационном визите) к моменту завершения лечебного периода.

Дополнительно, в конце лечебного периода по сравнению с исходными оценивались следующие показатели: ОФВ₁; утренние показатели ПСВ; выраженность ночных и дневных симптомов; потребность в сальбутамоле; параметры качества жизни по вопросу AQLQ; частота среднетяжелых и тяжелых обострений.

Показатели безопасности: на протяжении 6 месяцев лечебного периода регистрировали нежелательные явления; в динамике на визитах 2 и 14 оценивали утренний уровень кортизола сыворотки крови.

Снижение дозы сГКС начинали с 3 визита по рекомендуемым схемам, которые могли быть изменены по решению врача-исследователя в каждом конкретном случае.



Рис. 5. Ночные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом

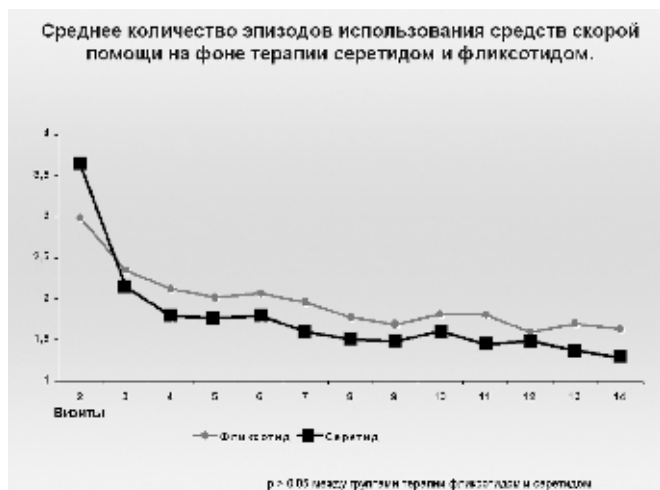


Рис. 6. Среднее количество эпизодов использования средств скорой помощи на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом

Схемы снижения дозы системных глюкокортикостероидов [11]:

Больным, принимавшим сГКС в дозе > 10 мг в сутки (по преднизолону), ее снижали на 5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 10 мг в сутки — на 2,5 мг на каждом последующем визите; а при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите.

Больным, принимавшим сГКС в дозе до 10 мг/сутки (по преднизолону), ее снижали на 2,5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите.



Рис. 7. Динамика показателей ОФВ1 (л) на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом

Пациентам, получавшим до 20 мг преднизолона через день дозу снижали на 2,5 мг через день.

Контроль заболевания у больных стероидозависимой бронхиальной астмой

Исходно группы, получавшие терапию ФП и СФП, были сопоставимы между собой по возрастно-демографической структуре и средней продолжительности заболевания, а также по продолжительности приема сГКС, которая составила в среднем 54,6 месяца. 75% включенных в исследование больных получали сГКС в дозе менее 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон, 23,8% — в дозе более 10 мг/сут. Подавляющее число пациентов (85%) наряду с сГКС принимали также иГКС, в большинстве случаев (44%) — беклометазона дипропионат, а также будесонид (30%) и флутиказона пропионат (11%).

Согласно международному руководству GINA [1], целью лечения БА является достижение контроля над симптомами:

- минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью;
- минимальное количество обострений астмы;
- отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью;
- минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия, отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений;
- близкая к нормальной функция легких;
- минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.

Как можно оценить состояние контроля у больных СтЗБА с позиций GINA?

- Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.

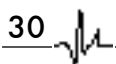
Несмотря на постоянный прием сГКС, больных продолжали беспокоить частые дневные и ночные приступы астмы (в среднем до 2 раз днем и ежедневные ночные).

- Минимальное количество обострений астмы.

В течение года, предшествующего исследованию, пациенты в среднем до 2 раз в год госпитализировались в связи с обострением БА, средняя продолжительность госпитализации составила 23,8 дней.

- Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.

В течение последнего года пациенты в среднем более пяти раз были вынуждены обращаться за скорой медицинской помощью в следствие симптомов астмы.



- Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.

Все пациенты ежедневно использовали для купирования симптомов астмы короткодействующие бронходилататоры в среднем более трех раз в сутки.

- Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.

Большинство пациентов отмечали, что астма ограничивает такие аспекты жизни как, профессиональная деятельность, сон, повседневная физическая активность.

- Близкая к нормальной функция легких.

У включенных в исследование пациентов регистрировались исходно низкие значения показателей: ОФВ1 в среднем — 66,3% и ПОС — 60,1%.

- Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.

У большинства пациентов зарегистрированы осложнения сГКС терапии: у каждого второго больного — стероидный васкулит (повышенная ломкость сосудов); стероидный остеопороз в 40% случаев; синдром Иценко-Кушинга — у каждого четвертого пациента; стероидная язва желудка — у 12,4% больных; стероидный сахарный диабет — в 11,4% случаев; стероидная катаракта — у 5,7% пациентов.

Таким образом, несмотря на постоянный прием сГКС, течение заболевания у больных СтЗБА характеризуется как неконтролируемое.

Контроль заболевания в процессе снижения дозы и полной отмены системных глюкокортикостероидов у больных стероидозависимой бронхиальной астмой

Применение назначенных схем терапии привело к существенному улучшению изучаемых показателей. В течение 6 месяцев удалось существенно снизить дозу получаемых больными сГКС: у 90% больных, получавших СФП, и у 91% — в группе больных, получавших ФП. При анализе предполагаемой схемы «ухода» от сГКС выявлено, что лишь у 1 из 5 пациентов (19%) удалось придерживаться запланированной заранее схемы снижения дозы сГКС.

Назначение СФП и ФП позволило у значительной доли больных полностью отказаться от приема сГКС (рис. 1). Начиная с 6-го визита, к завершению исследования полностью удалось отменить сГКС практически у каждого второго пациента (49%), получавшего СФП, и у каждого третьего (33%), получавшего ФП.

Анализ результатов терапии у больных, получавших исходно сГКС в дозе свыше 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон, показал, в группе больных, получавших СФП доза сГКС была снижена на 90% по сравнению с 84% у получавших ФП следующее (рис. 2).

У больных, исходно получавших сГКС в дозе менее 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон (рис. 3), на фоне терапии ФП к 15 визиту дозу сГКС в среднем, снижение дозы составило 79% в группе больных, получавших СФП по сравнению с 66% больных, лечившихся ФП.

Снижение дозы сГКС происходило на фоне улучшения контроля астмы.

- Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.

Количество и выраженность дневных симптомов при снижении дозы сГКС снизилось почти в 2 раза как в группе больных, получавших СФП, так и у больных, получавших ФП, без достоверной разницы между группами (рис. 4). Отмечено также и двукратное снижение выраженности ночных симптомов, при этом к 15 визиту эффект СФП стал статистически значимо более выраженным. Значимое снижение выраженности симптомов отмечалось уже через 2 недели терапии, достигая максимума к 6-7 визиту (2-3-й месяц лечения), сохраняясь на достигнутом уровне до завершения исследования (рис. 5).

- Минимальное количество обострений астмы.

Как известно, одним из клинических проявлений синдрома отмены, развивающегося при снижении дозы и отмене сГКС у больных СтЗБА, получавших их в течение длительного времени,

является обострение основного заболевания — вплоть до развития астматического статуса. Адекватная заместительная терапия высокими дозами ФП или СФП полностью исключала развитие такого осложнения, при этом не только не увеличивая потребность в бронхолитиках, но, напротив, снижая ее практически в 2 раза. В ходе исследования зарегистрировано лишь одно тяжелое обострение астмы в группе ФП. Учитывая исходные данные, свидетельствующие о том, что количество госпитализаций в связи обострениями БА у включенных в исследование больных составило в среднем 1,2 в течение года, предшествующего исследованию, то при использовании ФП и СФП количество обострений снизилось более чем в 50 раз!

Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.

В ходе исследования больные СтЗБА ни разу не обращались за скорой помощью.

- Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.

Существенно (в группе больных, получавших СФП, — почти в 3 раза, в группе, получавших ФП, — более чем в 2 раза) снизилась потребность в использовании по необходимости короткодействующих β -2-агонистов, без значимой разницы между сравниваемыми группами (рис. 6). Здесь также наиболее выраженное снижение потребности в β -2-агонистах короткого действия отмечено в первые 2 недели лечения, однако в отличие от показателей выраженности дневных и ночных симптомов, тенденция к снижению потребности в короткодействующих β -2-агонистах сохранялась до окончания исследования.

Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.

О повышении повседневной активности пациентов, свидетельствует достоверное увеличение в динамике по сравнению с исходными, всех показателей качества жизни по специализированному опроснику AQLQ (активность, симптомы, эмоции, влияние окружающей среды и общее качество жизни).

- Близкая к нормальной функция легких.

Уже к концу второй недели лечебного периода отмечено увеличение показателей функции внешнего дыхания: ОФВ1 в абсолютном выражении уже на первом визите после назначения ФП увеличился с $1,76 \pm 0,46$ л до $1,9 \pm 0,5$ л, сохраняясь на этом уровне до окончания исследования (средние значения ОФВ1% от должного соответственно 69,8% и 74,9%), несмотря на существенное снижение дозы, и даже полную отмену у части больных сГКС. В группе больных, получавших СФП, положительная динамика ОФВ1 носила достоверно более выраженный характер по сравнению с получавшими ФП: средний показатель ОФВ1 в абсолютном выражении вырос с 1,89 л до 2,08 л (ОФВ1% соответственно 69,7% и 78,3%) (рис. 7).

Утренние показатели пиковой скорости выдоха, как и ПОСВ (%) от должной величины, также продемонстрировали положительную динамику в процессе снижения дозы сГКС, однако достоверного различия между группами больных, получавших ФП и СФП, не выявлено.

- Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.

Среди побочных эффектов отмечены только 2 случая, связанные с исследуемыми терапевтическими режимами — кандидоз ротовой полости, которые не требовали отмены терапии.

Нежелательные явления были отмечены у 20 из 54 пациентов, получавших ФП (37%), и у 27 из 51, получавших СФП (53%). Среди них — 9 случаев инфекций верхних дыхательных путей (5 и 4 в группах, получавших ФП и СФП соответственно), 7 случаев артралгии (5 и 2), 6 случаев обострения аллергического ринита (2 и 4) и другие часто встречающиеся в общей популяции заболевания.

На фоне снижения дозы сГКС отмечена тенденция к восстановлению функции надпочечников. Утренний уровень кортизола крови по сравнению со 2 визитом к 14 визиту увеличился в обеих исследуемых группах (в среднем с $264,5$ до $325,7$ нМоль/л в группе ФП и с $293,7$ до $330,4$ нМоль/л в группе СФП), хотя значимых различий между исходными уровнями кортизола в зависимости от получаемой схемы лечения сГКС не выявлено ($p=0,32$). При этом, увеличение значений утреннего уровня кортизола крови

происходило на фоне назначения высоких доз ФП (1000 мкг/сутки), что свидетельствует об отсутствии влияния терапии ФП и СФП на синтез этого гормона и на угнетение функции коры надпочечников.

Выводы

Применение сГКС в течении длительного времени не приводит к достижению контроля заболевания, что проявляется в ежедневном проявлении симптомов и связанной с этим потребностью в короткодействующих бронходилататорах, ограничении повседневной активности, низких значениях показателей проходимости бронхов, необходимости обращений за «Скорой помощью» и госпитализациям в связи с обострением БА в течение предшествующего года, наличии осложнений сГКС-терапии у подавляющего числа пациентов.

Назначение больным гормональнозависимой БА Фликсотид или комбинации Серетид ДАИ в течении 6 месяцев позволило снизить дозу сГКС в среднем в 6 раз по сравнению с исходной.

К концу 6 месяца терапии у каждого второго пациента, получавшего Серетид, и каждого третьего, получавшего Фликсотид, удалось полностью отменить сГКС.

СФП достоверно превосходил ФП по влиянию на основной показатель проходимости бронхов — ОФВ₁, а также в отношении снижения выраженности ночных приступов астмы. На фоне терапии СФП достоверно реже развивались среднетяжелые обострения астмы.

Третий этап: в процессе снижения дозировки с ГКС пациент должен ежедневно заполнять дневник самоконтроля, фиксируя количество дневных и ночных симптомов, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, утреннюю и вечернюю ПСВ и нежелательные явления. Обязательным условием является мониторингирование ПОСВ (пикфлоуметрия) с занесением в дневник самоконтроля лучшего утреннего и вечернего показателей. Для выявления обострений БА в дневнике должны отмечаться предупреждающие значения ПОСВ, отражающие снижение показателя более чем на 20% (среднетяжелое обострение) и более, чем на 40% (тяжелое обострение) от персонального лучшего значения ПОСВ. Персональное лучшее значение ПОСВ может изменяться, в таких случаях необходимо изменять предупреждающие значения.

На четвертом этапе через 2-3 недели такой терапии оценивают состояние больного. При достижении контроля симптомов и нормальных (или оптимальных для пациента) показателей ОФВ₁ или ПОСВ начинают постепенно снижать дозу сГКС. Ориентировочные схемы снижения сГКС приведены выше, однако темп снижения — индивидуальный. Он зависит от получаемой больным дозы сГКС, длительности их приема, особенностей течения БА. Любое уменьшение дозы проводится только после визита к врачу, оценки функции внешнего дыхания и при отсутствии клинических и пикфлоуметрических признаков ухудшения состояния больного. В амбулаторной карте должна быть сделана запись, что начата терапия, имеющая целью снижение дозы сГКС и даны рекомендации для других специалистов, с которыми данный пациент может контактировать в случае возникновения проблем, о необходимости увеличения дозы сГКС, связанных например с необходимостью оперативного вмешательства, травмами, стрессовыми ситуациями и др. Пациенту на руки необходимо выдать памятку, содержащую данные рекомендации. Очередное снижение дозы не проводится, если в течение предшествующих 2 недель имелся 1 или более следующих признаков:

1. Увеличение потребности в быстродействующем β_2 -агонисте более, чем на 3 ингаляции в течение трех последовательных дней.

2. Умеренное обострение БА.

3. Снижение ОФВ₁ на 15% или более по сравнению с предшествующим визитом.

Пациентам с умеренным обострением должна быть увеличена доза сГКС до 0,5-1 мг/кг преднизолона в сутки (или эквивалент) в течение 7 дней до достижения уровня ПОСВ 80% и более по сравнению с персональным лучшим значением.

Особенно осторожно следует снижать сГКС при достижении дозировки менее 1 таблетки в сутки. У пациентов, получавших

высокие суточные дозы (или средние суточные дозы, но в течение длительного времени), могут появиться признаки «синдрома отмены» в виде общей слабости, субфебрилитета и других симптомов — помимо обострения БА. Как правило, с таким явлением приходится сталкиваться у больных СтЗБА, получающих депонированные инъекционные формы ГКС. В таких случаях пациент продолжает получать 0,5-1 таблетку в сутки по альтернирующей схеме (через день), подключая терапевтические мероприятия, направленные на стимуляцию надпочечников. В этих случаях для полной отмены сГКС требуется более длительное время.

Надо быть готовым к тому, что у больных с СтЗБА после перевода их с таблеток на иГКС нередко рецидивирует ринит, в том числе полипозная форма. Хороший эффект дает превентивное назначение назального спрея ГКС.

Пятый этап: после полной отмены сГКС приступают к постепенному уменьшению дозы иГКС, не снижая на этих этапах дозу ДДБА.

Заключение

В настоящее время имеются возможности добиться контроля над СтЗБА, не прибегая к постоянному приему сГКС, а у больных, уже получающих эти препараты, можно существенно снизить их дозу либо отменить полностью.

Комплексный подход, основанный на выявлении и устранении причин стероидной зависимости и адекватной базисной терапии с помощью комбинации иГКС и ДДБА, позволяет добиться желаемого результата у подавляющего большинства больных СтЗБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA): Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Изд. «Атмосфера»; 2002.
2. Фассахов Р. С., Решетникова И. Д., Ильина Н. И. и др. Возможность контроля гормональнозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом/флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА. // Пульмонология. — 2005. — № 5. — С. 87-92.
3. Фассахов Р. С., Ильина Н. И., Решетникова И. Д. и др. Эффективность и безопасность применения Серетид и флутиказона пропионата в снижении дозы системных глюкокортикостероидов у больных гормональнозависимой бронхиальной астмой (Результаты российского многоцентрового исследования «ГРОЗА»). // Аллергология. — 2005. — № 3. — С. 3-8.
4. Фассахов Р. С., Ильина Н. И., Решетникова И. Д. и др. Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). // Атмосфера. — 2005. — № 2. — С. 56-59.
5. Approaches to the Difficult-to-Treat Patient. Symposium held during the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Annual Meeting, November 10-15, 1995.
6. Call R. S., Ward G., Jackson S. et al. Investigating severe and fatal asthma. // Ibid. — 1994. — Vol. 94. — P. 1065-1072.
7. Chung K. F. The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β_2 -adrenergic agonists. // Allergy. — 1998. — Vol. 53. — № 42. — P. 7-13.
8. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS. Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. // Eur. Resp. J. — 1999. — Vol. 13. — P. 1198.
9. Harding S. M., Richter J. E., Guzzo M. R. et al. Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppressive therapy improves asthma outcome. // Amer. J. Med. — 1996. — Vol. 100. — P. 395.
10. Harding S. M. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — V. 104. — P. 251.
11. Harold S. Nelson, I. Leonard Bernstein et al. Oral Glucocorticosteroid-Sparing Effect of Budesonide Administered by Turbuhaler. A Double-blind, Placebo-Controlled Study in Adults With Moderate-to-Severe Chronic Asthma. // Chest. — 1998. — Vol. 113. — P. 1264-1271.
12. Israel E. Aspirin-induced asthma. // UpToDate. — 2000. — V. 8. — № 3.
13. Weber R. W., Hoffman M., Reine D. A. et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — Vol. 85.