

Принципы подбора базисной терапии бронхиальной астмы

Н.П. Княжеская

В современном обществе бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Основной задачей лечения БА является достижение контроля над заболеванием, т.е. у пациента отсутствуют или минимально выражены симптомы болезни, больной не ограничен в повседневной деятельности, у него отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, а частота обострений крайне низкая. Таким образом, достижение контроля над БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии. Высокий противовоспалительный эффект совместного использования ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) служит аргументом в пользу применения такого терапевтического подхода. Бронхиальная астма – заболевание, которое сопровождается воспалением слизистой бронхов, ее отеком, экссудацией плазмы (повышением сосудистой проницаемости), гипертрофией гладкомышечных клеток и десквамацией эпителия. В исследовании GOAL (Gaining Optimal Asthma control), результаты которого легли в основу стратегии контроля БА, представленной в GINA 2006 (The Global Initiative for Asthma), были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии ИГКС и ДДБА при тяжелой и среднетяжелой БА. Первым препаратом с фиксированной комбинацией является Серетид, который широко и успешно применяется для достижения контроля над БА. Количественная оценка контроля осуществляется с помощью опросников, в том числе АСТ (Asthma Control Test).

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты, Серетид, АСТ.

Введение

В последние два десятилетия отмечается значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА). Это связано с пониманием данной патологии как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, требующего применения противовоспалительных противоастматических препаратов, прежде всего содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблему БА нельзя считать решенной.

Основные принципы терапии БА

Основной задачей терапии БА является установление длительного контроля над заболеванием, а не просто устранение его симптомов. Рекомендации по лечению включают четыре основных аспекта:

- 1) использование показателей функции внешнего дыхания для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и мониторинга ответа на терапию;
- 2) идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующих обострение и поддерживающих воспаление дыхательных путей;
- 3) адекватное фармакологическое лечение для устранения бронхоконстрикции и предотвращения и устранения воспаления дыхательных путей;
- 4) достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

Хотя метод излечения БА еще не найден, у большинства больных можно и нужно достигать контроля над заболеванием и поддерживать его. Как же определить контроль БА?

Критерии адекватности терапии БА

Исполнительный комитет GINA (The Global Initiative for Asthma) в 2006 г. рекомендовал применять более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не на степени тяжести [1]. Исходя из этих рекомендаций, основной задачей лечения БА является до-

стижение и поддержание контроля над заболеванием, что заключается в следующем: у пациента отсутствуют или минимально выражены симптомы болезни, нет ограничений в повседневной жизнедеятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи и частота обострений крайне низкая (табл. 1).

В GINA 2009 и последующих ее вариантах рекомендован подход к достижению контроля с оценкой текущего и последующего снижения риска обострений, нестабильного течения заболевания, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов (табл. 2) [2].

Увеличивают риск возникновения нежелательных явлений в будущем следующие факторы: плохой контроль клинических симптомов, частые обострения в течение предыдущего года, любое лечение большого БА в отделении неотложной помощи, низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Можно ли облегчить врачу оценку контроля БА в реальной практике? Следует помнить, что для многих хронических заболеваний, цели лечения которых определены, используются различные параметры достижения этих целей. Так, например, целью лечения артериальной гипертензии является достижение и поддержание артериального давления на уровне 140/90 мм рт. ст. или ниже, при атеросклерозе – это достижение уровня триглицеридов 5,0 ммоль/л и ниже, при сахарном диабете – достижение уровня гликемии 5,6 ммоль/л и т.п. В приведенных примерах цель лечения и оценка эффективности терапии конкретны и однозначны. Но для оценки контроля БА подобно четкого критерия не имеется, поэтому в ее осуществлении помогают опросники, которые позволяют проводить количественную оценку контроля БА; из принятых в России к ним относятся ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) и АСТ (Asthma Control Test). Asthma Control Test – тест по контролю над БА – состоит из 5 вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной оценочной шкалы. Результатом теста является сумма баллов по ответам: так, оценка в 25 баллов соответствует полному контролю, оценка в 20–24 балла – хорошему контролю, сумма баллов менее 20 свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания, что требует вмешательства врача для со-

Надежда Павловна Княжеская – доцент кафедры пульмонологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Таблица 1. Классификация БА по уровню контроля CINA 2006 [1]

Характеристика	Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (2 раза и менее в неделю)	Чаще 2 раз в неделю	Три или более признака частично контролируемой БА еженедельно
Ограничение активности	Нет	Незначительное	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет	Незначительные	
Потребность в ситуационных препаратах	Нет (2 раза и менее в неделю)	Чаще 2 раз в неделю	
Функция дыхания (ПСВ или ОФВ ₁)	Нормальная	<80% от должного или лучшего значения, если оно известно	
Обострения	Нет	Одно или более в год	Еженедельно

Обозначения здесь и в табл. 2: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха.
Примечание. Любое обострение является поводом для пересмотра поддерживающей терапии, чтобы обеспечить ее адекватность.

Таблица 2. Классификация БА по уровню контроля CINA 2009 [2]

А. Оценка текущего уровня контроля (предпочтительно проводить в течение 4 нед)

Характеристика	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Нормальная	<80% от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	

Б. Оценка последующего риска (риск обострений, нестабильного течения заболевания, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов)

Показатели, связанные с увеличением риска возникновения нежелательных явлений в будущем, включают: плохой контроль клинических симптомов, частые обострения в течение предыдущего года, любое лечение БА в отделении неотложной помощи, низкий уровень ОФВ₁, воздействие сигаретного дыма, высокие дозы принимаемой терапии

ставления или пересмотра плана лечения, направленного на достижение хорошего контроля над заболеванием.

Опросник соответствует совокупности целей лечения БА и коррелирует с указанными выше критериями GINA по контролю БА. Использование опросников, в том числе АСТ, является простым и удобным для применения в амбулаторных и стационарных условиях, а также достаточно чувствительным к изменению состояния больного методом. Тест позволяет не только провести количественную оценку контроля, но и клинически интерпретировать симптомы заболевания. Для заполнения опросника не требуется специальных знаний, поэтому с ним легко работать не только врачам, но и пациентам.

Несмотря на современные возможности базисной терапии БА, результаты проведенных в Европе масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о неэффективном восприятии самими пациентами своего состояния и, как следствие, низком уровне контроля БА. В связи с этим очень важно, чтобы больной был максимально полно проинформирован о своем заболевании и мог оценить уровень контроля, что возможно с помощью описанного выше специально разработанного опросника АСТ [3–6]. Определение уровня контроля БА в реальных условиях (в том чис-

ле амбулаторно-поликлинических) затруднительно в силу ряда причин, таких как дефицит времени, отсутствие специализированной дорогостоящей аппаратуры и т.п. Однако, используя опросники, врач, в том числе первичного звена, может дать достаточно полную оценку состояния больного БА, оценить эффективность лечения на текущий момент и в динамике. Кроме того, пациент сам активно участвует в контроле своего заболевания и, следовательно, начинает понимать цель лечения БА. С помощью АСТ возможно:

- проводить скрининг пациентов и выявлять больных с неконтролируемой БА;
- вносить изменения в лечение для достижения лучшего контроля;
- повышать эффективность внедрения клинических рекомендаций по лечению БА;
- выявлять факторы риска неконтролируемой БА;
- оценивать уровень контроля над БА (как клиницистам, так и пациентам) [7]. Опросник АСТ рекомендован к применению основным международным руководством по диагностике и лечению БА – GINA [1]. В России АСТ одобрен Российским респираторным обществом, Союзом педиатров России и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов.

Одна из важных задач контроля – отсутствие обострений БА. Поэтому в амбулаторных условиях при обострении заболевания необходимо оценить уровень контроля, так как обострение является важнейшим признаком его утраты. Кроме того, чрезвычайно важно проводить оценку контроля с помощью тестов в амбулаторных условиях, когда пациент ведет привычный образ жизни (работает, учится). Достижение контроля над БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии, направленной на подавление воспаления в бронхиальном дереве.

Фармакотерапия БА

Фармакотерапия БА проводится с использованием двух классов препаратов – быстродействующих, которые устраняют симптомы острой бронхоконстрикции, и препаратов для длительного контроля заболевания (базисных), которые при регулярном применении улучшают контроль БА в целом. Даже при очень хорошем контроле БА не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, в том числе неожиданный, пребывание в накуренном помещении и другие подобные ситуации могут вызывать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Это может случиться в любом месте и в любое время, а значит, необходимо иметь при себе средство для неотложной помощи и, конечно, уметь его применять.

Для купирования симптомов БА ингаляции можно проводить различными способами, но наиболее распространенным является применение дозированного аэрозольного ингалятора. Обычно при его использовании пациент делает 1–2 вдоха с промежутком в 1–2 мин. Какой ингалятор наиболее эффективен и безопасен? Медицинские руководства единодушны в том, что препаратами первой линии для купирования приступа БА являются селективные β_2 -агонисты с быстрым началом действия, оказывающие мощный бронхорасширяющий эффект, но мало влияющие на работу сердца (в сердечно-сосудистой системе преобладают β_1 -адренорецепторы). При этом предпочтение отдается препаратам сальбутамола (Вентолин и др.), селективность которых максимальна [8–10].

Основными противовоспалительными препаратами для лечения БА являются ИГКС. В хорошо контролируемых исследованиях, проведенных с учетом требований доказательной медицины, была продемонстрирована их эффективность в плане улучшения функции дыхания, снижения гиперреактивности дыхательных путей, уменьшения выраженности симптомов, снижения частоты и тяжести обострений (уровень доказательности А) [11–14].

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов, вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов и простагландинов, снижение проницаемости на уровне микроциркуляторного русла, предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления, повышение чувствительности β -рецепторов гладкой мускулатуры. Ингаляционные глюкокортикостероиды увеличивают синтез противовоспалительных белков (липокортина-1), повышают апоптоз и снижают количество эозинофилов путем ингибирования интерлейкина-5. Таким образом, ИГКС приводят к стабилизации клеточных мембран, уменьшают проницаемость сосудов, улучшают функцию β -рецепторов (как путем синтеза новых β -рецепторов, так и путем повышения их чувствительности к медикаментозному воздействию), стимулируют эпителиальные клетки [15].

Флутиказона пропионат (ФП) – один из самых высокоактивных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день. Препарат имеет низкую системную биодоступность (~1%), а его абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. Флутиказон обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и имеет длительную связь с рецептором. Для предотвращения осиплости голоса и развития кандидоза при приеме ФП следует соблюдать те же правила, что и при приеме других ИГКС, т.е. полоскать рот и горло водой после ингаляции. В связи с высоким противовоспалительным действием ФП также показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от системных глюкокортикостероидов [16].

Исследования 1980-х годов показали, что у пациентов, регулярно принимавших β_2 -агонисты короткого действия перед приемом ИГКС, отмечалась значительно большая клиническая эффективность терапии, нежели у тех пациентов, которые использовали эти препараты только по потребности (on demand). Это обусловило необходимость создания класса селективных длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА). Указанные препараты представлены ингаляционными салметеролом и формотеролом, которые в комбинации с ИГКС являются основой базисной терапии БА, а в сочетании с ИГКС и бронхолитиками других классов – основой базисной терапии хронической обструктивной болезни легких. Включение ингаляционных ДДБА (салметерола и формотерола) в схему лечения больных, у которых БА не удается полностью контролировать с помощью различных доз ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А). Таким образом, комбинация ИГКС + ДДБА в настоящее время является основой терапии БА у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением и у детей с тяжелым течением заболевания. Данные классы препаратов (ИГКС и ДДБА) следует рассматривать как **синергисты**, что обусловлено их комплементарным воздействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Важно отметить, что противовоспалительные эффекты ДДБА не могут играть определяющей роли у больных БА, так как снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов (десенситизация) и down-регуляция (уменьшение количества рецепторов) в клетках воспаления возникают быстрее, чем в миоцитах бронхов. Поэтому при систематическом приеме стимуляторов β_2 -адренорецепторов толерантность к их противовоспалительным эффектам развивается достаточно быстро. Однако благодаря тому, что ИГКС способны увеличивать число и улучшать функцию β_2 -адренорецепторов, снижая их десенситизацию и down-регуляцию, при совместном назначении ИГКС и β_2 -агонистов противовоспалительная активность ДДБА может проявляться клинически [17–21].

Салметерола ксинафоат (САЛ) относится к ингаляционным ДДБА. В клинических исследованиях было выявлено, что данный класс препаратов оказывает стабилизирующее влияние на тучные клетки, ингибирует IgE-опосредованное высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению системной и местной концентрации гистамина [22]. Салметерол назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности. Следует использовать только рекомендованные дозы, а для купирования симптомов применять β_2 -агонисты короткого действия. Необходимо отметить, что САЛ обладает и рядом неожиданных свойств, в частности, этот препарат вызывает снижение патогенности *P. aeruginosa* и оказывает протективный эффект в отношении *H. influenzae* в культурах эпителия респираторного тракта [23–25].

Серетид – комбинация ФП и САЛ. В исследовании S. Kirby et al. было установлено, что при использовании комбинации САЛ и ФП у здоровых людей не наблюдается каких-либо системных фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий [26]. В исследовании GOAL (Gaining Optimal Asthma control), результаты которого легли в основу стратегии контроля БА, представленной в GINA 2006, были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии ИГКС + ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА [27]. Результаты исследования GOAL имеют важное практическое значение, так как в нем сформулированы критерии эффективности лечения БА. В этом исследовании у 71% больных БА, получавших фиксированную комбинацию САЛ/ФП (Серетид), был достигнут хороший контроль над заболеванием (согласно критериям GINA) через 12 мес лечения. Не менее важно то, что в группе, получавшей в качестве базисной терапии фиксированную комбинацию, пациентов, у которых был достигнут полный контроль БА, было достоверно больше, чем в группе монотерапии ФП. Благодаря исследованию GOAL был сделан важный вывод о том, что улучшить результаты лечения можно, повысив требования к целям лечения, что, в свою очередь, потребует выбора наиболее эффективной базисной терапии.

В относительно недавнем исследовании N.C. Barnes et al. у пациентов с персистирующей БА стартовая терапия САЛ/ФП по сравнению с ФП обеспечивала более быстрое достижение контроля [28]:

- в 1,65 раза более вероятное достижение хорошо контролируемой БА у пациентов с двумя признаками плохого контроля БА до лечения;
- в 2,6 раза более вероятное достижение хорошо контролируемой БА у пациентов с тремя признаками плохого контроля БА до лечения.

Таким образом, стартовая терапия препаратом Серетид является оправданной при начальной оценке пациента как больного БА средней тяжести (3-я ступень лечения).

Если контроль над заболеванием достигнут и сохраняется по меньшей мере 3 мес, следует предпринять попытку ступенчатого уменьшения объема поддерживающей терапии для определения минимального объема терапии, необходимого для контролирования БА. Следует помнить, что достижение контроля БА и его сохранение – длительный процесс. Поэтому не надо выполнять поспешных действий в виде быстрого уменьшения дозы. На каждом этапе уменьшения объема терапии следует проводить оценку контроля БА. Необходимо также учитывать тот факт, что отмена комбинированных препаратов и перевод на монотерапию ИГКС нередко приводят к потере контроля БА [29].

Заключение

Серетид представляет собой оригинальный комбинированный лекарственный препарат, в состав которого входит фиксированная комбинация из двух активных компонентов – ФП и САЛ. Применение оригинальных препаратов возможно только при имеющихся достоверно доказанных результатах лечения, полученных в клинических исследованиях по изучению безопасности и эффективности препарата. Так, на всех стадиях клинических исследований фиксируются абсолютно все неблагоприятные реакции. Это осуществляется и в течение ряда лет после вывода препарата на рынок. И эти условия определяют и цену, и ценность оригинальных препаратов. Как указывалось выше, основная цель лечения БА – достижение контроля над заболеванием. В многочисленных клинических иссле-

дованиях была продемонстрирована высокая эффективность Серетиды. Препарат позволяет достигнуть облегчения симптомов благодаря ДДБА (тем самым повышается комплаинс пациента) и одновременно получить поддерживающую дозу ИГКС, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль над заболеванием. Кроме того, использование фиксированных комбинаций снижает прямые и непрямые затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах. Следует помнить, что данный препарат не назначают для купирования симптомов БА. С этой целью предпочтительно использовать β_2 -агонисты короткого действия. При необходимости увеличения дозы ИГКС не следует превышать допустимые дозы САЛ. В этом случае следует назначить больному Серетид с более высоким содержанием ФП.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006 // http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/31
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009 // <http://www.siaip.it/upload/879.pdf>
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С. // Аллергология. 2005. № 2. С. 50.
4. Bateman E.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. № 3. P. 600.
5. Schatz M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 117. № 3. P. 549.
6. Thomas M. et al. // Prim. Care Respir. J. 2009. V. 18. № 1. P. 41.
7. Огородова Л.М. и др. // Consilium Medicum. 2008. Экстравыпуск. С. 6.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. № 21. С. 930.
9. Dolovich M.B. et al.; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology // Chest. 2005. V. 127. № 1. P. 335.
10. Hall I.P. // Asthma and COPD Basic Mechanisms and Clinical Management. 1st ed. / Ed. by P.J. Barnes et al. London, 2002.
11. Barnes P.J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. № 3. Pt. 2. P. S1.
12. Jeffery P.K. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. № 4. Pt. 1. P. 890.
13. Djukanović R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. № 3. P. 669.
14. Suissa S. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. № 5. P. 332.
15. Mak J.C. et al. // Am. J. Physiol. 1995. V. 268. № 1. Pt. 1. P. L41.
16. Pauwels R.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. № 3. Pt. 1. P. 827.
17. Barnes P.J. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 2. Pt. 2. P. S10.
18. Toogood J.H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1989. V. 84. № 5. Pt. 1. P. 688.
19. Greening A.P. et al. // Lancet. 1994. V. 344. № 8917. P. 219.
20. Woolcock A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. № 5. P. 1481.
21. van Noord J.A. et al. // Thorax. 1999. V. 54. № 3. P. 207.
22. Proud D. et al. // Clin. Exp. Allergy. 1998. V. 28. № 7. P. 868.
23. Dowling R.B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. № 1. P. 327.
24. Dowling R.B. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. № 1. P. 86.
25. Li X. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. № 5. Pt. 1. P. 1493.
26. Kirby S. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001. V. 56. № 11. P. 781.
27. Bateman E.D. et al.; GOAL Investigators Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. № 8. P. 836.
28. Barnes N.C. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. № 11. P. 2358.
29. Brozek J.L. et al. // <http://jamanetwork.com/>

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.
RU/SFC/0099/13 18.10.2013