

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ

АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: lordara@mail.ru

Реферат. Представлены современные направления терапии бронхиальной астмы. Даны комментарии по существующим путям оптимизации лечения с использованием β_2 -адреномиметиков длительного действия и ингаляционных глюкокортикостероидов. Приведены начатые в настоящее время контролируемые клинические исследования, рекомендованные FDA.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение.

BRONCHIAL ASTHMA: THE CURRENT TRENDS IN TREATMENT

A.A. VIZEL

Abstract. The contemporary trends of the therapy of bronchial asthma are presented. The commentary by the existing means of the optimization of treatment with help of long acting bronchodilators and inhalation of glucocorticosteroids were given. Are given at present controlled the clinical trials initiated and recommended by FDA.

Key words: bronchial asthma, treatment.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей остается актуальной проблемой современной медицины, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти. Успехи в лечении этого заболевания, достигнутые в течение трех последних десятилетий, значительны. Они позволили резко снизить смертность от БА, свести у минимуму случаи так называемого «астматического статуса». Ведущую роль в этом сыграла глобальная инициатива GINA, объединившая многих мировых экспертов в работе над созданием единого руководства, которое ежегодно обновляется. В России основные положения диагностики и лечения БА изложены в национальном руководстве по болезням органов дыхания и федеральных рекомендациях и стандартах по диагностике и лечению БА, инициатором создания которых и научным редактором является академик РАМН, главный терапевт-пульмонолог Минздравсоцразвития России А.Г. Чучалин.

Современный подход к лечению БА основан на минимальной необходимости. Врач должен определить степень тяжести течения БА для определения тактики лечения и оценить степень контроля над заболеванием. В значительном числе случаев БА является проявлением атопического фенотипа. В этих случаях важно изначально клинически и лабораторно определить основные аллергены, приводящие к аллергической реакции в виде спазма дыхательных путей. Выявление и при возможности устранение этого фактора может оказать определяющее влияние на дальнейшее течение БА. Кроме того, знание облигатного аллергена открывает путь к специфической иммунотерапии.

Фармакотерапия БА может быть разделена на два ключевых воздействия — расширение бронхов посредством снижения тонуса гладких мышц бронхов и улучшение бронхиальной проходимости за счет снижения воспаления стенки дыхательных путей.

Бронхорасширяющие препараты разделяют по типу и длительности действия. Расширение бронхов может быть вызвано избирательной стимуляцией β_2 -адренорецепторов, блокадой холинорецепторов и посредством влияния на циклический аминмонофосфат и аденозиновые рецепторы гладкомышечной клетки.

β_2 -адреномиметики могут оказывать кратковременное действие (сальбутамол, фенотерол, тербуталин — 4—6 ч), либо длительное действие (сальметерол, формотерол — до 12 ч и индакатерол — до 24 ч). Преимущественным путем введения препаратов этой группы является ингаляционный, поскольку системное применение препаратов этой группы в той или иной степени приводит к стимуляции адренорецепторов, тахикардии и развитию других нежелательных явлений. Инъекционный путь введения неселективного адреномиметика адреналина сохранил свое клиническое применение при терапии шока.

Антихолинергические препараты также могут оказывать ограниченное по времени влияние (ипратропия бромид — 4—6 ч) и длительное действие (тиотропия бромид — до 24 ч). Рекомендованы к применению только ингаляционные формы холиноблокаторов, тогда как инъекционная форма атропина сохранила свою значимость в токсикологии.

Бронхорасширяющие препараты группы ксантинов (пуриновых оснований) сохранили свою значимость при системном пути введения — оральном или внутривенном, тогда как для ингаляционного введения они не рекомендованы. Таблетированная и инъекционная формы эуфиллина обладают малой длительностью бронходилатирующего эффекта, тогда как депо-препараты теофиллина относят к длительно действующим бронхолитикам.

Противовоспалительные препараты представлены в пульмонологии несколькими группами.

Системные кортикостероиды (СКС) остаются важным компонентом в лечении бронхиальной астмы

тяжелого течения, особенно в периоды тяжелых обострений. Врач должен отдавать себе отчет в том, что СКС — высокоэффективный, но далеко не безопасный метод лечения. При приеме СКС внутрь в ткань легких попадает только 3—5% принятой дозы. Факторами риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности являются применение в дозе выше 2,5—5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), длительность лечения более 10—14 дней, прием глюкокортикоида в вечернее время суток (прием 5 мг преднизолона вечером опаснее, чем 20 мг утром), применение фторированных глюкокортикоидов. При возможности предпочтение отдается оральной форме СКС, поскольку она обладает меньшим минералокортикоидным эффектом, в сравнении с парентеральными.

При тяжелом обострении применяют оральные формы глюкокортикостероида в дозе 0,5—1,0 мг/кг в сут (для взрослого человека — это 20—50 мг преднизолона в сут) с применением максимальной дозы в утренние часы и оставшейся — в дневные. В вечернее время применение СКС не рекомендуется, поскольку оно в большей степени нарушает циркадный гормональный ритм и понижает утренний уровень эндогенного кортизола.

Курс СКС обычно составляет 5—14 дней с отменной без ступенчатого снижения (или с постепенным снижением) и переходом на высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с β_2 -адреномиметиком длительного действия. Внутривенный путь введения рекомендуется только в тяжелых случаях, когда невозможен прием таблеток внутрь или есть противопоказание со стороны желудочно-кишечного тракта. Внутримышечный путь введения не имеет никаких преимуществ в сравнении с приемом внутрь. Доза преднизолона для внутривенного введения выше, чем доза для приема внутрь, и составляет 100—200 мг в сут.

При тяжелой неконтролируемой БА может потребоваться длительный прием СКС (предпочтение отдается приему внутрь). Врач должен понимать, что такая терапия — сродни терапии отчаянья, поскольку развитие нежелательных реакций в той или иной степени неизбежно. При возможности следует стараться перейти на небулизацию ингаляционных стероидов или высокие дозы комбинаций ИГКС с β_2 -адреномиметиками длительного действия.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) представлены в практической медицине беклометазона дипропионатом, будесонидом и флутиказоном. Зарегистрированы также триамцинолона ацетонид, флунизолон, мометазона фуруат и циклесонид. Первые два из них постепенно теряют свою клиническую

значимость ввиду не лучшей фармакодинамики, а два последних имеют реальную перспективу выйти на первый план в ближайшие годы. Будесонид, циклесонид и мометазона фуруат при БА легкого течения могут применяться 1 раз в сут. Врач должен понимать, что препараты этой группы взаимозаменяемы и могут быть пересчитаны согласно таблице эквивалентных доз, разработанной экспертами глобальной инициативы GINA (табл. 1). Следует также помнить, что при длительном применении высоких доз ИГКС увеличивается вероятность развития побочных реакций. Существуют работы, согласно которым ультрамелкодисперсные дозированные аэрозоли беклометазона дипропионата в 1,5—2 раза более активны, чем обычные аэрозоли этого препарата.

Комбинации ИГКС и β_2 -адреномиметиков длительного действия являются в настоящее время основой терапии бронхиальной астмы тяжелого и средне-тяжелого течения. Синергизм β_2 -агонистов и ИГКС складывается из противовоспалительного эффекта, который достигается вдвое меньшими дозами ИГКС, а присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней. Добавление ингаляционных ДДБА к регулярной терапии ИГКС позволяет достичь контроля над БА у большего числа пациентов, быстрее и при меньшей дозе ИГКС по сравнению с монотерапией ИГКС. Фиксированная комбинация будесонид/формотерол в руководстве GINA рекомендована как для поддерживающей терапии, так и для терапии по требованию. Препараты этой группы представлены в табл. 2.

Кромоны — кромогликат натрия (Интал®, Кромоглин®, Кромогексал® и др.) и недокромил натрия (Тайлед®) — относят к стабилизаторам мембран тучных клеток, но механизм их действия до конца не изучен. В настоящее время они играют ограниченную роль в длительной терапии БА у взрослых. Показан их профилактический и лечебный эффект у больных с легкой персистирующей БА и бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Монотерапия кромонами у взрослых больше не рассматривается в качестве альтернативы низким дозам ИГКС. Не оправдан также переход на кромоны с ИГКС при условии полного контроля над симптомами минимальными дозами ИГКС. Преимуществом кромонов остается их безопасность.

Антилейкотриеновые препараты — это антагонисты рецептора цистеиниловых лейкотриенов 1-го типа (CysLT1): монтелукаст (Сингуляр®, Монкаста®), пранлукаст, зафирлукаст (Аколат®) и ингибитор 5-липоксигеназы — zileтон (Зифло®). Эти препараты обладают слабым и варьируемым бронходилатирующим эффектом, уменьшают выраженность симптомов,

Таблица 1

Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС для лиц старше 5 лет (GINA, 2010)

Препарат (МНН)	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг	Торговые наименования
Беклометазона дипропионат	200—500	> 500—100	> 1000—2000	Беклазон Эко® Кленил-Джет®
Будесонид	200—400	> 400—800	> 800—1600	Пульмикорт® Бенакорт®
Циклесонид	80—160	> 160—320	> 320—1280	Альвеско®
Флунизолон	500—1000	> 1000—2000	> 2000	Ингакорт®
Футиказона пропионат	100—250	> 250—500	> 500—1000	Фликсотид®
Мометазона фуруат	200—400	> 400—800	> 800—1200	Азманекс®
Триамцинолона ацетонид	400—1000	> 1000—2000	> 2000	Азмакорт®

Комбинации ИГКС и β_2 -адреномиметиков длительного действия

Вещества (МНН)	Доставка	Дозы веществ, мкг	Кратность дозирования в сут	Терапевтическое использование	Торговые наименования
Флутиказона пропионат / сальметерол	Порошковый ингалятор дискхейлер®	100 / 50 250 / 50 500 / 50	1 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Серетид® Тевакомб®
Флутиказона пропионат / сальметерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор, суспензия	50 / 25 125 / 25 250 / 25	2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Серетид®
Будесонид / формотерол	Порошковый ингалятор Турбухалер® Аэролайзер®	80 / 4,5 160 / 4,5 320 / 9,0 200 / 12 400 / 12	1—2 инг. — 2 раза 1 инг. — 2 раза	Для облегчения симптомов и поддерживающая Поддерживающая	Симбикорт® Форадил Комби®
Беклометазона дипропионат / формотерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор (раствор, мелкодисперсный)	100 / 6	1—2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Фостер®
Мометазона фураат / формотерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор	100 / 5 200 / 5	2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Нет в России Дулера®

включая кашель, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях, снижают частоту обострений бронхиальной астмы. Противовоспалительная активность антилейкотриеновых препаратов уступает ИГКС, однако их совместное применение с ИГКС позволяет снизить гормональную нагрузку. Антилейкотриеновые препараты включены в пошаговую терапию руководства GINA (2010), отмечено, что они эффективны при аспириновой астме и астме физического усилия. Они приняты в качестве альтернативной базисной терапии, когда пациент не может или отказывается ингалировать ИГКС.

Антитела против IgE — омализумаб (Ксолар®) — рекомендованы для лечения пациентов с повышенным уровнем IgE в сыворотке. Препарат предназначен для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикоидов у пациентов 12 лет и старше.

Цитостатики не включены в современные схемы лечения БА, хотя опубликованы исследования метотрексата при рефрактерной к традиционному лечению бронхиальной астмы и при проведении 5-й ступени терапии БА согласно GINA при «аспириновой триаде». Ряд этих работ процитирован в GINA пересмотра 2010 г.

Макролиды находятся в стадии изучения при БА, упоминание о них также имеет место в GINA (2010), хотя в одобренных медицинскими обществами схемах лечения БА антибиотиков пока нет. Выявленное в ряде работ положительное влияние макролидов на течение БА может быть связано как с прямым воздействием на *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, так и неантибактериальными эффектами макролидов — противовоспалительным и иммуномодулирующим.

Антигистаминные препараты входят в схему лечения анафилактических реакций, но не собственно БА. Так, в GINA (2010) указано на необходимость внутривенного введения антигистаминных средств при анафилаксии. Антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов второго и третьего поколения рекомендованы при лечении сочетания БА и аллергического ринита.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (специфическая иммунотерапия, СИТ, или аллерген-

специфическая иммунотерапия — АСИТ) — введение в организм пациента возрастающих доз водно-солевого экстракта того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который отвечает за клинические проявления заболевания (метод известен с 1911 г.). Отечественные эксперты отмечают, что СИТ высокоэффективна при аллергических сезонных и круглогодичных ринитах (риноконъюнктивитах) и при атопической БА. В GINA (2010) отмечено, что СИТ играет ограниченную роль в лечении взрослых пациентов с БА. Для адекватной иммунотерапии необходимо выявление и использование одного определенного и клинически значимого аллергена. Значимость СИТ возрастает у таких пациентов, у которых тщательная элиминация аллергенов и фармакологическое лечение, включающее ИГКС, не позволили достигнуть контроля над БА.

Современные концепции в ведении больных БА. В последние годы проведен ряд клинических исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности терапии БА, повышение терапевтического сотрудничества и качества жизни.

Одно из направлений — применение высокоафинного ИГКС в сочетании с длительно действующим β_2 -адреномиметиком. В сравнительное годичное исследование флутиказона и флутиказона/сальметерола GOAL было включено 3416 больных бронхиальной астмой. При длительном применении этой фиксированной комбинации (Серетид®) полный контроль достигался значительно быстрее, чем при монотерапии флутиказона пропионатом, дальнейшее улучшение контроля происходило при продолжении терапии без снижения дозы. Удобство практического применения Серетид® связано с наличием 6 сочетаний дозировок и двух форм доставки (порошковый ингалятор и ДАИ). В 3-летнем проспективном, рандомизированном в параллельных группах исследовании, проведенном в Швеции (282 пациента), было показано, что у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой, недостаточно контролируемой на фоне ИГКС, в дозе до 1200 мкг в сут по беклометазону при применении Серетид® контроль астмы был достигнут у 71% пациентов, в то время как при монотерапии флутиказоном — только у 45% больных. Сравнительные исследования показали,

что комбинация флутиказон/сальметерол — одна из наиболее эффективных при длительном применении (2 раза в день в стабильной дозировке при БА).

Достаточно много исследований последних лет посвящено формотеролу в сочетании с ИГКС. Формотерол используют в сочетании с новым ИГКС — мометазоном. В течение последних 5 лет все больше национальных руководств по БА одобряют концепцию единого ингалятора формотерол/будесонид, согласно которой Симбикорт® может быть использован как базисная терапия и терапия по требованию (одобрена в Европе, Японии, Китае, во всех странах Африки, Южной Америки и Канаде). Этот подход включен в руководство GINA и созвучен с «управляемым самолечением», когда пациент меняет терапию в соответствии с собственным состоянием на основании заранее подготовленного врачом плана действий. Для этого используется фиксированная комбинация препаратов (3 варианта доз) в порошковом ингаляторе Турбухалер®. Эта концепция изучена в 6 клинических исследованиях (STEAM, STEP, STAY, SMILE, COMPASS, AHEAD, 14381 пациент).

Формотерол и будесонид в отдельной капсуле каждый использованы в препарате Форадил Комби®. Его применение предназначено для доставки каждого из компонентов последовательно через одно устройство — Аэролайзер®, который обладает низким сопротивлением на вдохе. В GINA отмечено, что данные контролируемых исследований показали, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, также эффективно, как прием каждого препарата из отдельного ингалятора. Недавно проведенное в России исследование «Фристайл» (1278 пациентов, 51 город) показало, что гибкое дозирование позволяет увеличить долю пациентов БА, достигших полного контроля, повысить приверженность терапии и практически отказаться от бронхолитиков короткого действия.

Несмотря на то что беклометазона дипропионат является давно применяемым и хорошо изученным препаратом, его комбинация с формотеролом с применением дозированного ингалятора по технологии модулит (создание ультрамелких частиц) показало высокую эффективность в терапии БА. Препарат Фостер® (беклометазона дипропионата 100 мкг/формотерола 6 мкг) не уступал по эффективности комбинациям сальметерола/флутиказона и формотерола/будесонида.

Еще одним перспективным направлением стало включение в комплексную терапию БА тиотропия бромид (Спирива®, порошковый ингалятор Хэндихэйлер®). В серии клинических исследований

было показано, что тиотропий обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным и бронхопротективным эффектом. В ограниченных наблюдениях добавление тиотропия к сальметеролу/флутиказону улучшало результаты лечения БА, уменьшало легочную гиперинфляцию. Включение тиотропия в комплексную терапию было особенно эффективно при сочетании БА и ХОБЛ.

На сайте FDA США (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>) 15 апреля 2011 г. появилась информация о том, что инициализированы постмаркетинговые исследования безопасности β_2 -адреномиметиков длительного действия при их использовании в сочетании с ИГКС, которые предполагают проведение производителями β_2 -адреномиметиков длительного действия пяти рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследований, в которых сочетание комбинаций ИГКС с β_2 -адреномиметиками длительного действия будут сравниваться с монотерапией ИГКС. Четыре исследования будут проведены на взрослых и подростках начиная с 12 лет и старше. В каждый трайл будет включено по 11 700 пациентов — всего 46 800. В каждом исследовании будет оцениваться один из следующих препаратов, содержащих β_2 -адреномиметик длительного действия: 1) Symbicort® (будесонид и формотерол); 2) Advair® Diskus (флутиказон и сальметерол), в России — Серетид®; 3) Dulera® (мометазон и формотерол); 4) Foradil® (формотерол). При исследовании Форадил® будет использован флутиказон в отдельном ингаляторе. Одно клиническое исследование Advair® Diskus (Серетид® Мультидиск) будет проведено на 6 200 детях в возрасте 4—11 лет. Во всех проектах больные будут получать лечение в течение 6 мес, главной конечной точкой будет возникновение серьезных исходов течения БА: смерть от БА, интубация или госпитализация. В педиатрическом исследовании будут также оцениваться другие существенные конечные точки качества жизни, такие как дни пропуска посещения школы и посещения кабинета неотложной помощи, связанные с БА. Исследования начнутся в 2011 г., а FDA планирует получить результаты в 2017 г.

Примечание автора. Автор данной публикации имеет конфликт интересов со всеми производителями, упомянутых препаратов, однако данная публикация не поддержана ни одним из них. Торговые наименования в статье сохранены по рекомендации автора, поскольку результаты проведенных мультицентровых исследований относились только к этим препаратам (публикация FDA также указывает торговые наименования) и не могут быть распространены на препараты-дженерики.