

Современная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

Создана: 24.06.2014

Бронхиальная астма (от др.-греч. ἄσθμα – «тяжёлое дыхание, одышка») – хроническое **воспалительное** заболевание **дыхательных путей** с участием разнообразных **клеточных** элементов. Ключевым звеном является бронхиальная **обструкция** (сужение просвета **бронхов**), обусловленная специфическими **иммунологическими** (**сенситизация** и **аллергия**) или неспецифическими механизмами, проявляющаяся повторяющимися эпизодами **свистящих хрипов, одышки**, чувства заложенности в груди и **кашля**. Бронхиальная обструкция обратима частично или полностью, спонтанно или под влиянием лечения. Для лечения бронхиальной астмы используются препараты базисной терапии, воздействующие на механизм заболевания, посредством которых пациенты контролируют астму, и симптоматические препараты, влияющие только на **гладкую мускулатуру бронхиального дерева** и снимающие приступ.

К препаратам симптоматической терапии относят **бронходилататоры**:

- **β₂-адреномиметики**
- **ксантины**

К препаратам базисной терапии относят

- **кромоны**
- **ингаляционные глюкокортикостероиды**
- **антагонисты лейкотриеновых рецепторов**
- **моноклональные антитела**

Если не принимать базисную терапию, со временем будет расти потребность в ингаляции бронходилататоров (симптоматических средств). В этом случае и в случае недостаточности дозы базисных препаратов рост потребности в бронходилататорах является признаком неконтролируемого течения заболевания¹.

Кромоны.

К кромонам относят **кромогликат натрия** (Интал) и **недокромил натрия** (Тайлед). Эти средства показаны в качестве базисной терапии бронхиальной астмы интермиттирующего и лёгкого течения. Кромоны уступают по своей эффективности ИГКС. Так как существуют показания для назначения ИГКС уже при лёгкой степени бронхиальной астмы, кромоны постепенно вытесняются более удобными в использовании ИГКС. Не оправдан также переход на кромоны с ИГКС при условии полного контроля над симптомами минимальными дозами ИГКС.

Глюкокортикостероиды.

При астме применяются ингаляционные глюкокортикостероиды, которым не свойственно большинство побочных действий системных стероидов. При неэффективности ингаляционных кортикостероидов добавляются глюкокортикостероиды для системного применения.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)

Ингалятор Беклазон ЭКО

ИГКС – основная группа препаратов для лечения бронхиальной астмы. Ниже представлена классификация ингаляционных глюкокортикостероидов в зависимости от химической структуры:

- Негалогенированные
 - [будесонид](#) (Пульмикорт, Бенакорт, Буденит Стери-Неб)
 - [циклесонид](#) (Альвеско)
- Хлорированные
 - [беклометазона дипропионат](#) (Бекотид, Беклоджет, Кленил, Беклазон Эко, Беклазон Эко Лёгкое Дыхание)
 - [мометазона фуроат](#) ([Асманекс](#))
- Фторированные
 - [флунизолид](#) (Ингакорт)
 - [триамценолона ацетонид](#)
 - [азмокорт](#)
 - [флутиказона пропионат](#) (Фликсотид)

Противовоспалительный эффект ИГКС связан с подавлением деятельности клеток [воспаления](#), уменьшением продукции [цитокинов](#), вмешательством в метаболизм [арахидоновой кислоты](#) и синтез [простагландинов](#) и [лейкотриенов](#), снижением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, предотвращением прямой миграции и активации клеток воспаления, повышением чувствительности b-рецепторов гладкой мускулатуры. ИГКС также увеличивают синтез противовоспалительного белка липокортина-1, путём ингибирования [интерлейкина-5](#) увеличивают [апоптоз эозинофилов](#), тем самым снижая их количество, приводят к стабилизации клеточных мембран. В отличие от системных глюкокортикостероидов, ИГКС [липофильны](#), имеют короткий [период полувыведения](#), быстро инактивируются, обладают местным (топическим) действием, благодаря чему имеют минимальные системные проявления. Наиболее важное свойство – липофильность, благодаря которому ИГКС накапливаются в дыхательных путях, замедляется их высвобождение из тканей и увеличивается их сродство к глюкокортикоидному рецептору. Лёгочная биодоступность ИГКС зависит от процента попадания препарата в лёгкие (что определяется типом используемого ингалятора и правильностью техники ингаляции), наличия или отсутствия носителя (лучшие показатели имеют ингаляторы, не содержащие фреон) и от абсорбции препарата в дыхательных путях.

До недавнего времени главенствующей концепцией назначения ИГКС была концепция ступенчатого подхода, что означает что при более тяжелых формах заболевания назначаются более высокие дозы ИГКС.

Эквивалентные дозы ИГКС, мкг

Международное название Низкие дозы Средние дозы Высокие дозы

Беклометазона дипропионат	200—500	500—1000	1000
Будесонид	200—400	400—800	800
Флунизолид	500—1000	1000—2000	2000
Флутиказона пропионат	100—250	250—500	500
Триамсинолона ацетонид	400—1000	1000—2000	2000

Основой терапии для длительного контроля воспалительного процесса являются ИГКС, которые применяются при персистирующей бронхиальной астме любой степени тяжести и по сей день остаются средствами первой линии терапии бронхиальной астмы. Согласно концепции ступенчатого подхода: «Чем выше степень тяжести течения БА, тем большие дозы ингаляционных стероидов следует применять». В ряде исследований показано, что у пациентов,

начавших лечение ИГКС не позже 2 лет от начала заболевания, отмечены существенные преимущества в улучшении контроля над симптомами астмы, по сравнению с начавшими такую терапию по прошествии 5 лет и более.

Комбинации ИГКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков.

Симбикорт Турбухалер

Существуют фиксированные комбинации ИГКС и пролонгированных β_2 -адреномиметиков, сочетающие в себе средство базисной терапии и симптоматическое средство. Согласно глобальной стратегии GINA, фиксированные комбинации являются наиболее эффективными средствами базисной терапии бронхиальной астмы, так как позволяют снимать приступ и одновременно являются лечебным средством. В [России](#) наибольшей популярностью пользуются две такие фиксированные комбинации:

- [салметерол](#) + [флутиказон](#) (Серетид 25/50, 25/125 и 25/250 мкг/доза, Серетид Мультидиск 50/100, 50/250 и 50/500 мкг/доза, Тевакомб 25/50, 25/125 и 25/250 мкг/доза)
- [формотерол](#) + [будесонид](#) (Симбикорт Турбухалер 4,5/80 и 4,5/160 мкг/доза, Форадил Комби 12/200 и 12/400 мкг/доза)

Серетид. «Мультидиск»

В состав препарата Серетид входит салметерол в дозе 25 мкг/доза в дозированном аэрозольном ингаляторе и 50 мкг/доза в аппарате «Мультидиск». Максимально-допустимая суточная доза салметерола — 100 мкг, то есть максимальная кратность применения Серетида составляет 2 вдоха 2 раза для дозированного ингалятора и 1 вдох 2 раза для приспособления «Мультидиск». Это даёт Симбикорту преимущество в том случае, если необходимо увеличить дозу ИГКС. Симбикорт содержит формотерол, [максимально-допустимая суточная доза](#) которого составляет 24 мкг, делает возможным ингалироваться Симбикортом до 8 раз в сутки. В исследовании SMART выявлен риск, связанный с применением салметерола по сравнению с плацебо. Кроме того, бесспорным преимуществом формотерола является и то, что он начинает действовать сразу после ингаляции, а не через 2 часа, как салметерол.

Концепция гибкого дозирования препарата.

Недостатком концепции ступенчатого подхода является то, что он чётко не подразумевает достижение цели (снижение частоты приступов, ночных симптомов, снижение частоты обострений, облегчение физической активности), а просто диктует определённую дозу базисной терапии при той или иной степени выраженности симптомокомплекса. Исследования в Европе и Америке показали, что уровень контроля над симптомами астмы даже в странах с развитой системой здравоохранения невысок.

Концепция гибкого дозирования проверялась в исследованиях с препаратом симбикорт (будесонид 80 или 160 мкг + формотерол 4,5 мкг). Безопасно ингалироваться симбикортом до 8 раз в сутки, поэтому если возникает необходимость увеличить дозу ИГКС, можно просто увеличить число ингаляций препарата. Ингаляция симбикорта обеспечивает незамедлительный [бронхолитический](#) эффект и увеличение дозы ИГКС. Пациент после обучения может сам регулировать свою дозу ИГКС, применяя симбикорт то чаще, то реже — от 1 до 8 раз в день. Таким образом концепция гибкого дозирования заключается в том, что пациент начинает лечение со средних доз

симбикорта и затем, исходя из собственного самочувствия, повышает или снижает дозу с помощью одного и того же ингалятора.

Авторы концепции гибкого дозирования выдвигают следующие тезисы:

1. Гибкое дозирование более удобно для больного.
2. Можно уменьшить общую дозу ИГКС, так как после улучшения состояния больной быстро уменьшает число ингаляций, а значит, можно снизить риск НЛР при использовании ИГКС.
3. Снижается общая стоимость лечения.
4. Снижается количество обострений, поскольку временное увеличение дозы симбикорта позволяет предотвратить их развитие.

Проведённые рандомизированные клинические исследования, посвящённые гибкому дозированию симбикорта, свидетельствуют, что применение гибкого дозирования позволяет быстрее достичь контроля над симптомами астмы по сравнению с фиксированными дозами препаратов, существенно снизить частоту обострений астмы, уменьшить материальные затраты на лечение. В ряде исследований сравнивали симбикорт в режиме гибкого дозирования и серетид, лучшие результаты принадлежат симбикорту. Так же теоретически для гибкого дозирования могут быть использованы и другие препараты, но в настоящее время не имеется данных независимых многоцентровых рандомизированных исследований, об эффективности их применения.

Глюкокортикостероиды для системного применения

Глюкокортикостероиды для системного применения или системные глюкокортикостероиды (СГКС) могут применяться внутривенно небольшими дозами при обострениях астмы, перорально короткими курсами или длительно. Значительно реже используется внутривенное введение больших доз СГКС ([пульс-терапия](#)).

СГКС могут применяться длительно при неэффективности ингаляционных глюкокортикостероидов. При этом бронхиальная астма характеризуется как стероидозависимая и присваивается тяжёлое течение заболевания.

Побочные действия СГКС включают [остеопороз](#), [артериальную гипертензию](#), [сахарный диабет](#), подавление функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, [катаракту](#), [глаукому](#), [ожирение](#), истончение кожи с образованием [стрий](#) и повышенной капиллярной проницаемостью, мышечную слабость. С момента назначения СГКС следует начать терапию по предупреждению остеопороза. Для перорального применения используются [преднизон](#), [преднизолон](#), [метилпреднизолон](#) (Метипред), [гидрокортизон](#). Эти препараты обладают меньшими, чем другие [ГКС](#), минералокортикоидной активностью, резко выраженным действием на [поперечнополосатую мускулатуру](#) и относительно коротким [периодом полувыведения](#). Длительный прием препарата [триамцинолон](#) (Полькортолон) чреват побочными эффектами, такими как развитие [мышечной дистрофии](#), [похудание](#), [слабости](#), поражения желудочно-кишечного тракта. [Дексаметазон](#) не применяется длительно перорально при бронхиальной астме из-за выраженного подавления функции [коры надпочечников](#), способности задерживать жидкости и низкого сродства к лёгочным [рецепторам](#) ГКС.

Важным является установление причин, приведших к необходимости данного вида лечения. Вот перечень наиболее важных из них:

- ятрогенные
 - неназначение ИГКС
 - недооценка степени тяжести на предшествующих этапах
 - попытка контроля воспаления в период обострения низкими дозами ГКС, что приводит к назначению системных ГКС на длительный срок
 - применение неселективных и слабоселективных β-блокаторов ([пропранолол](#), [атенолол](#))
 - неправильный подбор системы доставки для ИГКС
 - некорректный диагноз бронхиальной астмы, где респираторные симптомы являются следствием другой патологии ([системные васкулиты](#), [системная склеродермия](#), [дерматомиозит](#), [бронхолёгочный аспергиллез](#), [гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь](#), [истерия](#) и т. д.)
- низкий [комплайнс](#)
- продолжающаяся экспозиция аллергенов

В 5 % случаев встречается стероидорезистентность (резистентность стероидных рецепторов к стероидным препаратам). Выделяют два типа пациентов:

- тип II – больные с истинной стероидной резистентностью, не имеющие побочных эффектов при длительном приеме высоких доз системных глюкокортикоидов
- тип I – пациенты с приобретённой резистентностью, имеющие побочные эффекты от приема системных стероидов; в этом случае резистентность скорее всего можно преодолеть повышением дозы ГКС и назначением препаратов, имеющих [аддитивный эффект](#)

При снижении дозы СГКС врач должен правильно оценить клиническую картину заболевания, предположить возможные причины стероидозависимости и назначить максимальные дозы высокоэффективных ИГКС. Обязателен контроль функций дыхания, ежедневная пикфлоуметрия и учёт приема β₂-агонистов по потребности. Следует снижать СГКС постепенно на фоне приема максимальных доз ИГКС, например уменьшая дозу не ранее чем каждые 3–4 нед, во избежание развития осложнений. Целесообразно при каждом уменьшении дозы проводить [анализ крови](#) (нарастание [СОЭ](#) и [эозинофилии](#) может свидетельствовать о проявлении системного заболевания, в том числе [васкулита](#)), исследовать базальный уровень [кортизола](#), так как после прекращения длительной терапии подавляющими дозами СГКС возможно развитие [надпочечниковой недостаточности](#). Снижать дозы ИГКС допускается только после полной отмены СГКС^[19].

Антилейкотриеновые препараты.

В настоящее время известны следующие [антагонисты лейкотриенов](#):

- [зафирлукаст](#) (Аколат)
- [монтелукаст](#) (Сингуляр)
- [пранлукаст](#)

Препараты этой группы быстро устраняют базальный тонус дыхательных путей, создаваемый лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липоксигеназной ферментной системы. Благодаря этому широкое применение эта группа препаратов получила при [аспириновой бронхиальной астме](#), в патогенезе которой имеет место усиленная активация 5-липоксигеназной системы и повышенная чувствительность рецепторов к лейкотриенам.

Антагонисты лейкотриенов особенно эффективны при этой форме астмы, терапия которой нередко вызывает трудности.

Зафирлукаст способствует достоверному улучшению по сравнению с плацебо показателей ОФВ₁, ПСВ и устранению симптомов при добавлении к ИГКС^[27].

Применение монтелукаста в сочетании с ИГКС и пролонгированными β_2 -агонистами, особенно при наличии аллергического ринита, позволяет быстрее улучшить контроль над заболеванием, снизить дозу ИГКС^[16].

Недавно проведенное в Великобритании исследование показало, что антагонисты рецепторов к лейкотриенам также эффективны, как и ингаляторы, содержащие глюкокортикостероиды. Антилейкотриеновые препараты, такие как [Монтелукаст](#) (Сингуляр) и [Зафирлукаст](#) (Аколат), подверглись рандомизированному контролируемому исследованию в группе из 650 больных бронхиальной астмой в течение 24 месяцев. Результаты исследования опубликованы в New England Journal of Medicine. Авторы исследования полагают, что применение антилейкотриеновых препаратов возможно у 4-х из 5 больных бронхиальной астмой, в особенности у тех пациентов, которые не хотят применять ГКС-ингаляторы из-за их побочных эффектов или из-за стероидофобии.

Моноклональные антител.

Сравнительно недавно был разработан новый препарат – [Омализумаб](#) (фирмой Novartis производится под торговым названием Ксолар), представляющий концентрат антител к IgE. Ксолар связывает свободный IgE в крови, тем самым препятствуя дегрануляции и выходу БАВ, которые запускают ранние аллергические реакции.

Ксолар может применяться у лиц старше 12 лет со средней и тяжёлой формами персистирующей бронхиальной астмы, с аллергической астмой, триггерами которой являются круглогодичные аллергены, подтвержденной кожными тестами или исследованием специфического IgE.

Препарат исследован в Study 1 и Study 2 с общим количеством пациентов 1071 в возрасте от 12 до 76 лет, получавших беклометазона дипропионат, разделённых на 2 группы (получавших подкожно ксолар или плацебо). Добавление Ксолара к имеющейся терапии ИГКС позволяют значительно снизить дозу ИГКС, сохранив при этом контроль над симптомами астмы. По данным Study 3, где в качестве ИГКС был выбран флутиказона пропионат, разрешалось добавлять к терапии длительнодействующие бронходилататоры, и в котором принимали участие более тяжелые пациенты, различия между ксоларом и плацебо выявлено не было.

β_2 -адреномиметики длительного действия.

[Ингалятор салметерола](#)

К β_2 -адреномиметикам длительного действия в настоящее время относят:

- [формотерол](#) (Оксис, Форадил)
- [салметерол](#) (Серевент)
- [индакатерол](#)

Форадил – формотерол фирмы Новартис

По данным исследования SMART определяется небольшое, но статистически значимое увеличение смертельных случаев в группе салметерола, связанных с респираторными осложнениями (24 по сравнению с 11 в группе плацебо; относительный риск [RR]=2,16; 95 % доверительный интервал [CI] составил 1,06–4,41), случаев смерти, обусловленных астмой (13 по сравнению с 3 в группе плацебо; RR=4,37; 95 % CI составил 1,25–15,34), а также комбинированных случаев смерти, связанных с астмой (37 по сравнению с 22 в группе плацебо; RR=1,71; 95 % CI составил 1,01–2,89)¹¹. При этом ряд исследований, в которых участвовал формотерол, демонстрировали безопасность формотерола в суточной дозе до 24 мкг как в отношении респираторных, так и сердечно-сосудистых осложнений¹. В исследовании FACET, где использовался Оксис, выяснилось, что добавление формотерола снижает частоту лёгких и тяжелых приступов бронхиальной астмы как к низким дозам будесонида (на 26 % для тяжелых приступов и на 40 % для лёгких приступов), так и к высоким (высокие дозы будесонида без формотерола снижали частоту тяжелых приступов на 49 % и лёгких на 39 %, с формотеролом – соответственно на 63 и 62 %).

β₂-адреномиметики короткого действия.

Беротек – короткодействующий β₂-агонист

Ассортимент β₂-адреномиметиков короткого действия представлен следующими препаратами:

- [фенотерол](#) (беротек)
- [сальбутамол](#) (вентолин, Саламол Стери-Неб)
- [тербуталин](#) (бриканил)

Являются наиболее эффективными из существующих [бронхолитиков](#), и поэтому им принадлежит первое место среди препаратов купирования острых симптомов астмы в любом возрасте. Предпочтителен ингаляционный путь введения, так как он обеспечивает более быстрый эффект при более низкой дозе и меньших побочных эффектах. Ингаляция β₂-агониста обеспечивает выраженную защиту от бронхоспазма на фоне физической нагрузки и других провоцирующих факторов, в течение 0,5-2 ч.

Ксантины.

К ксантинам относят [зуфиллин](#), используемый для экстренного купирования приступа и [теофиллин](#) с длительным действием, принимаемый перорально. Эти препараты использовались до β₂-адреномиметиков и в некоторых ситуациях используются в настоящее время. Показана эффективность теофиллина в качестве монотерапии и терапии, назначаемой в дополнение к ИГКС или даже СГКС у детей в возрасте старше 5 лет. Он эффективнее плацебо, устраняет дневные и ночные симптомы и улучшает функцию лёгких, а поддерживающая терапия им обеспечивает защитный эффект при нагрузке. Добавление теофиллина у детей с тяжёлой астмой, позволяет улучшить контроль и снизить дозу ГКС. Предпочтение отдается препаратам замедленного высвобождения с изученным всасыванием и полной биодоступностью вне зависимости от приема пищи (Теопек, Теотард). В настоящее время терапия производными ксантинов имеет вспомогательное значение, как метод купирования приступов при малой эффективности, или отсутствии других групп препаратов.

Препараты других групп.

[Отхаркивающие препараты](#) улучшают отделение [мокроты](#). Они, особенно при применении их через [небулайзер](#), снижают [вязкость](#) мокроты, способствуют разрыхлению слизистых пробок и замедлению их образования. Для

усиления эффекта при вязкой мокроте рекомендуется прием жидкости в объеме 3–4 л жидкости в сутки. Имеет эффект после приема отхаркивающих препаратов через небулайзер проведение [постурального дренажа](#), перкуссионного и вибрационного [массажа грудной клетки](#). В качестве основных отхаркивающих препаратов используют [препараты йода](#), [гвайфенезин](#), [N-ацетилцистеин](#), [амброксол](#).

[Антибиотики](#) используют при осложнении астмы [бактериальными инфекциями](#), чаще всего это [синуситы](#), [бронхит](#) и [пневмония](#). У детей до 5 лет астма чаще осложняется вирусной инфекцией, в этих случаях антибиотики не назначают. В возрасте от 5 до 30 лет может быть [микоплазменная пневмония](#), при этом назначают [тетрациклины](#) или [эритромицин](#). Наиболее распространенный возбудитель пневмонии у лиц старше 30 лет – [Streptococcus pneumoniae](#), против которого эффективны [пенициллины](#) и цефалоспорины

ЛИТЕРАТУРА:

--Овсянников Н.В., Багишева Н.В., Сердюк Л.В., Суворова С.Г., Саба-карь Т.М. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта.

--Ппульмонология. 2007; 1: 100-105. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение : пер. с

англ. / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер; под ред. акад. РАМН

А.Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 768 с.

--Сергеев А.Ю. Кандидоз/ А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. - М. : Триада-Х, 2001. - 472 с.

--Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и

лечения / Н.П. Княжеская // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3, № 12. - С. 575-579

---Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

бронхиальной астмы, одышки: руководство/ под ред. А.Г. Чучалина; сост.

В.И. Трофимов. - М. : НТЦ КВАНТ, 2005. - 51 с.