

УДК 616.248-085.312

Е.М. ДитятковскаяГородская клиническая больница №7,
Аллергологический центр, г. Днепропетровск

Современные подходы к лечению тяжелой бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, тиотропиум бромид, Спирива.

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение полного контроля над заболеванием, а именно:

- отсутствие обострений;
- отсутствие дневных симптомов;
- отсутствие ограничения ежедневной активности, включая физическую нагрузку;
- отсутствие ночных симптомов или ночных пробуждений из-за симптомов заболевания;
- применение препаратов для купирования приступов не чаще 2 раз в неделю;
- нормальные или близкие к таковым показатели функции внешнего дыхания (ФВД).

Для достижения контроля над БА пациенты обязательно должны получать базисную противовоспалительную терапию, включающую ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), β_2 -агонисты длительного действия. Последние не должны использоваться в качестве монотерапии, поскольку они наиболее эффективны в комбинации с ИГКС. Фиксированная комбинация ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия обеспечивает более эффективный контроль над БА при применении более низких доз ИГКС.

Однако следует помнить, что холинергические пути также имеют большое значение в регуляции бронхомоторного ответа. Многие факторы могут провоцировать бронхоконстрикцию, которая реализуется через блуждающий нерв. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса гладких мышц бронхов. Эндogenous нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний является ацетилхолин, который высвобождается из окончаний постганглионарных волокон и активирует мускариновые холинорецепторы (М-холинорецепторы), что приводит к сокращению гладких мышц воздухоносных путей и высвобождению слизи из подслизистых желез. Раздражение блуждающего нерва

при этом способствует активации М-холинорецепторов, расположенных на плазматических мембранах гладкомышечных и железистых клеток бронхов, что проявляется бронхоконстрикцией и повышением секреции слизи в бронхах. В дыхательной системе человека обнаружены М-холинорецепторы трех типов:

М1-холинорецепторы — локализируются в парасимпатических ганглиях и контролируют через них процесс нейротрансмиссии;

М2-холинорецепторы — находятся в парасимпатических постганглионарных волокнах. Эти рецепторы задействованы в механизме обратной регуляции парасимпатического тонуса: при активации рецепторов этого подтипа прекращается высвобождение ацетилхолина. Блокада М2-холинорецепторов приводит к высвобождению последнего и, следовательно, к развитию бронхоконстрикции;

М3-холинорецепторы — располагаются на поверхности гладкомышечных клеток бронхов. При активации этих рецепторов происходит сокращение указанных клеток, увеличивается секреция слизи, возникает отек слизистой оболочки бронхов.

Действие антихолинергических препаратов основано на конкуренции с ацетилхолином в М-холинорецепторах, в результате чего устраняется парасимпатикотония на постсинаптических рецепторах гладких мышц и слизеобразующих элементах бронхов. При воздействии на М-холинорецепторы крайне важна селективность препарата: он должен воздействовать на М1- и М3-холинорецепторы и при этом не связываться с М2-холинорецепторами. В отличие от ипратропиума, не обладающего такой селективностью, тиотропиум бромид (Спирива) воздействует преимущественно именно на М1- и М3-холинорецепторы. За счет медленной диссоциации с ними препарат оказывает пролонгированное действие, что дает возможность принимать его один раз в сутки.

Холинолитики, в частности тиотропиума бромид (Спирива), способны уменьшать проявления симптомов БА, улучшать функцию легких, воздействовать на их структуру. Данный пролонгированный М-холинолитик не только уменьшает бронхообструкцию, но и снижает гипервентиляцию легких, обладает важным дополнительным эффектом – воздействует на воспаление, принимающее участие в формировании БА.

Снижение остаточного объема воздуха в легких под влиянием тиотропиума бромида (Спирива) способствует увеличению объема вдоха и уменьшению одышки. Кроме того, применение тиотропиума бромида снижает окислительный стресс, регулирует активность нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, эозинофилов, устраняет нарушение регуляции в эпителиальных клетках и уменьшает синтез медиаторов воспаления (лейкотриена В₄, интерлейкина-8, TNF- α , эндотелина-1, субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида, нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ, катепсинов и др.), что очень важно для установления полного контроля над течением БА.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комбинации ИГКС/ β_2 -агонист длительного действия с пролонгированным холинолитиком (Спирива) для лечения пациентов с тяжелой БА.

Материалы и методы исследования

На базе Днепропетровского аллергологического центра было проведено исследование клинической эффективности различных комбинаций ИГКС с пролонгированным холинолитиком (Спирива) в бронхолитической терапии у больных с тяжелой персистирующей БА.

Под наблюдением находились 38 пациентов с тяжелой БА в возрасте от 18 до 65 лет. Перед назначением противовоспалительной терапии в течение 2 недель для определения исходной степени тяжести заболевания проводился мониторинг функции внешнего дыхания (ФВД) и интенсивности удушья.

Таблица 1
Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных 1-й группы

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ПОС _{выд} , л/мин	409 ± 4,9	520 ± 5,09 p < 0,001	530 ± 5,6 p < 0,1	533 ± 3,5 p < 0,2
ОФВ ₁ , %	66,6 ± 0,68	76,0 ± 0,88 p < 0,001	77,4 ± 0,48 p < 0,1	78,5 ± 0,3 p < 0,2

Примечание: ПОС_{выд} — пиковая объемная скорость выдоха

Таблица 2
Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных 2-й группы

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ПОС _{выд} , л/мин	409 ± 4,9	514 ± 5,6 p < 0,001	520 ± 5,5 p < 0,1	516 ± 5,5 p < 0,2
ОФВ ₁ , %	66,5 ± 0,77	76,8 ± 0,9 p < 0,001	77,3 ± 0,9 p < 0,1	77,6 ± 0,53 p < 0,2

Таблица 3
Динамика симптомов у больных 1-й группы, баллы

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
Интенсивность удушья	2,52 ± 0,14	1,44 ± 0,13	0,08 ± 0,06 p < 0,001
Ночные пробуждения	2,28 ± 0,07	1,24 ± 0,13	0,09 ± 0,07 p < 0,001

Таблица 4
Динамика симптомов у больных 2-й группы, баллы

Показатель	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
Интенсивность удушья	2,87 ± 0,05	1,88 ± 0,16	0,19 ± 0,05 p < 0,001
Ночные пробуждения	2,16 ± 0,07	1,7 ± 0,14	0,11 ± 0,07 p < 0,001

Для оценки выраженности симптомов использовалась трехбалльная система. Регистрировались в динамике такие показатели, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и пиковая скорость выдоха (ПСВ). Для определения ФВД применялся спирометр «Микро GP» с программой «МикроМедикалСпида».

Все больные были разделены на две группы:

1-я (основная) группа – 22 пациента, которым была назначена следующая терапия: флютиказона пропионат 500 мкг/салметерол 50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день и тиотропиума бромид (Спирива) 18 мкг по 1 ингаляции в день;

2-я (контрольная) группа – 16 пациентов, которые получали только флютиказона пропионат 500 мкг/салметерол 50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день.

После назначения базисной терапии больные посещали врача через 10 дней, а в дальнейшем – через 1, 6 и 12 месяцев от начала лечения. В рамках каждого визита оценивали выраженность дневных и ночных симптомов, проводили анализ данных спирометрии и пикфлоуметрии.

Результаты исследования

В таблицах 1–4 представлены данные о динамике показателей ФВД и симптомов БА в ходе лечения. Более интенсивное снижение выраженности симптомов наблюдалось в 1-й группе уже через месяц от начала лечения, соответственно – значительно улучшались показатели ФВД. Во время каждого последующего визита пациента врач отмечал достоверную положительную динамику всех изучаемых показателей в обеих группах, но с более стабильным эффектом и стойкой качественной ремиссией в 1-й группе.

Выводы

Назначение комбинации флютиказона пропионата 500 мкг/салметерола 50 мкг в сочетании с тиотропиумом бромидом (Спирива) у больных с тяжелой БА позволяет достичь длительного, качественно лучшего контроля над заболеванием.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007.
2. Гушин, И. С. Достижения в лечении аллергологических заболеваний дыхательного тракта [Текст] / И. С. Гушин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — М., 1998.
3. Петрова, М. А., Тотолян, А. А., Алешина, Л. А. [Текст] // Актуальные проблемы клинической аллергологии и иммунологии. — СПб., 1993. — Т. 1. — С. 19–22.
4. Фещенко, Ю. І. Клініко-функціональна ефективність застосування тіотропію броміду в комплексному лікуванні хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, С. М. Москаленко // Астма та алергія. — 2006. — № 1–2. — С. 41–47.
5. Федосеев, Г. Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. — Л.: 1 ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, 1982.
6. Barnes, P. J. Плейотропные свойства тиотропия: возможные ключи к успеху лечения этим препаратом. Доклад на Европейском форуме экспертов по легочным заболеваниям (Берлин, 2009) // Здоровье Украины. — 2009.
7. Greenberger, P. A. Бронхиальная астма // Аллергические болезни. Диагностика и лечение. — М.: ГАОТАР, Медицина, 2000. — С. 486–573.
8. Janson, S., Becker, G. // Astma. — 1998. — Vol. 35, № 5. — P. 427–435.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Є.М. Дитятківська

Резюме. Під нашим спостереженням перебували 38 пацієнтів із тяжкою бронхіальною астмою (БА) віком від 18 до 65 років. Перед призначенням протизапальної терапії протягом 2 тижнів для визначення вихідного ступеня тяжкості захворювання проводився моніторинг функції зовнішнього дихання та інтенсивності ядухи. Для оцінки вираженості симптомів використовувалася трьохбальна шкала. Реєструвалися у динаміці такі показники, як об'єм форсованого видиху за першу секунду та пікова швидкість видиху. Усі хворі були розподілені на дві групи: 1-ша (основна) група — 22 пацієнти, що отримували флутиказону пропіонат 500 мкг/салметерол 50 мкг по 1 інгаляції 2 рази на день і тіотропіуму бромід (Спіріва) 18 мкг по 1 інгаляції на день; 2-га (контрольна) — 16 пацієнтів, що отримували лише флутиказону пропіонат 500 мкг/салметерол 50 мкг по 1 інгаляції 2 рази на день.

Після базисної терапії хворі відвідували лікаря через 10 днів, а в подальшому — через 1, 6 і 12 місяців від початку лікування. В рамках кожного візиту оцінювали вираженість денних і нічних симптомів, проводили аналіз даних спірометрії та пікфлоуметрії. За результатами дослідження було доведено, що призначення комбінації флутиказону пропіонату 500 мкг/салметеролу 50 мкг у поєднанні з тіотропіумом бромідом (Спіріва) 18 мкг у хворих із тяжкою БА дозволяє досягти більш тривалого, якісно кращого контролю над захворюванням, ніж монотерапія флутиказоном пропіонату 500 мкг/салметеролу 50 мкг.

Ключові слова: бронхіальна астма, терапія, тіотропіум бромід, Спіріва.

MODERN APPROACHES TO SEVERE
BRONCHIAL ASTMA TREATMENT

E.M. Dytyatkovs'ka

Summary. There were 38 patients aged from 18 to 65 years old with severe bronchial asthma under our observation. Before the anti-inflammatory therapy administration there was the expiration function (EF) and asphyxia intensity monitoring held during 2 weeks for determining the disease severity degree. For the symptoms evaluation there was a 3-point scale used. Such parameters as forced exhalation volume during the 1-st second (FEV₁) and peak expiratory flow (PEF) were registered in dynamics. All the patients were divided into 2 groups. The 1-st (main) group — 22 patients who were prescribed the following therapy: fluticasone propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg 1 inhalation 2 times a day and tiotropium bromide (Spiriva) 18 mcg 1 inhalation a day. The 2-nd (control) group — 16 patients, who were receiving only fluticasone propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg 1 inhalation 2 times a day. The patients were attending the doctor in 10 days after prescribing the basic therapy and, consequently, in 1, 6, and 12 months after the treatment start. During each visit doctors were evaluating the expression of the day and night symptoms, were carrying out the analysis of the spirometry and peak-flowmetry data.

According to the study results data there was proved that prescribing the combination of fluticasone propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg combined with tiotropium bromide (Spiriva) 18 mcg at patients with severe BA allows to obtain a longer and better quality control over the disease than the monotherapy with fluticasone propionate 500 mcg/salmeterol 50 mcg.

Key words: asthma, therapy, tiotropium bromide, Spiriva.