

Ринит и бронхиальная астма: связанные заболевания, связанное лечение

В ходе VIII Национального астма-конгресса, проходившего в Киеве 17 октября 2014 года, особое внимание уделялось контролю заболевания в зависимости от сопутствующей патологии и патофизиологических нарушений. В связи с постоянным ростом заболеваемости бронхиальной астмой (БА) аллергологи и пульмонологи все чаще начали обращать внимание на сопутствующую патологию, которая может быть фактором риска возникновения заболевания или ухудшения контроля при лечении. Рассматривались вопросы коррекции лечения БА в зависимости от наличия коморбидных состояний, безусловно влияющих на течение и прогноз заболевания. Доклад кандидата медицинских наук А. П. Гришило был посвященный аллергическому риниту как наиболее часто встречающемуся сопутствующему БА заболеванию. В докладе были рассмотрены эпидемиология этих двух нозологий, их тесная патофизиологическая связь и основные принципы сочетанного лечения.

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным хроническим аллергическим заболеванием в мире (Bousquet et al., 2008). До 80 % больных БА имеют коморбидный ринит (Gaugris et al.), 20–60 % пациентов с аллергическим ринитом имеют астму. По данными мета-анализа, опубликованными Leunaert и соавторами еще в 2001 году, БА встречается в среднем в 6 раз чаще у лиц с аллергическим ринитом. Исследование, опубликованное Magnan и соавторами в 2008 году, которое проводилось с участием 1906 врачей общей практики и более 14 тысяч пациентов с БА, у 55,2 % которых диагностировали АР, показало влияние тяжести течения АР на контроль БА ($p < 0,0001$). Назначение противоастматических

препаратов достоверно увеличивалось в зависимости от тяжести ринита (табл. 1), равно как и назначение препаратов для лечения АР – в зависимости от тяжести астмы.

Таблица 1

Влияние симптомов аллергического ринита на использование медикаментов при сопутствующей астме (Magnan et al., Allergy, 2008)

Терапия астмы	Легкий АР	Умеренно/тяжелый АР	p
LABA	56,4 %	66,7 %	< 0,001
ИГКС	75,4 %	81,9 %	< 0,001
Пероральные стероиды	1,7 %	3,3 %	< 0,001

Длительное популяционное исследование (Shaaban et al., 2008) с участием 6461 пациента показало, что наличие АР в течение 8-летнего периода наблюдения достоверно повышало риск развития БА (ОР 3,53; 95 % ДИ 2,11–5,91), даже без сопутствующей атопии. Каковы же причины этого?

Связь между АР и БА неоднократно находила отражение в научных публикациях (Bousquet et al., 2008; Scadding, Walker, 2012), в которых обсуждалось сходство анатомии слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, а также протекания в них патофизиологических процессов. Воспаление при БА и АР проходит с участием одинаковых иммунокомпетентных клеток и воспалительных медиаторов (рис. 1).

Аллерген специфические IgE антитела играют центральную роль в запуске воспалительного каскада как для астмы, так и для ринита

Эозинофилы играют ключевую роль в обоих заболеваниях, и определяют воспалительный ответ

Одинаковые клетки

- Тучные клетки
- Т-клетки
- **Эозинофилы**
- Макрофаги



Одинаковые медиаторы

- Гистамин
- Лейкаториены
- Фактор активации тромбоцитов
- IL-4
- IL-5
- IL-13



Симптомы

- Зуд, чихание, риноррея и заложенность носа
- Бронхостеноз и хрипы, вызываемые сокращением гладкой мускулатуры бронхов

Рис. 1. Патофизиологическое сходство воспалительного процесса при АР и БА

Кроме анатомического сродства слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей, существует и функциональная так называемая назо-бронхиальная связь – перекрестное влияние их друг на друга, что также было подтверждено рядом исследований. В частности, в исследовании Braunstahl и соавторов (2000) количество эозинофилов достоверно увеличилось в слизистой оболочке носа через 24 часа после бронхиальной провокации (p = 0,05). А согласно другому исследованию этих же авторов, опубликованному в 2001 году, провокация назальными аллергенами достоверно увеличивала приток эозинофилов к бронхиальному эпителию (p = 0,05).

Все вышеперечисленное обосновывает не только влияние симптомов ринита на сопутствующую астму, но и тот факт, что АР является одним из факторов риска развития БА. Однако, несмотря на эту очевидную статистику, симптомы ринита часто игнорируются при лечении БА, результатом чего является отсутствие оптимального контроля астмы у таких пациентов. Между тем, все более очевидной на сегодняшний день становится необходимость общего подхода к терапии астмы и ринита, поскольку не вызывает сомнений, что от своевременного лечения последнего зависит тяжесть течения БА в дальнейшем.

Одним из актуальных вопросов лечения сочетанной патологии АР и БА является выбор препарата для терапии ринита, который позволял бы контролировать симптомы астмы. Стандартным лечением для данной нозологии считается применение пероральных антигистаминных препаратов и/или интраназальных стероидов. Чему же отдать предпочтение именно у пациентов с БА? Интраназальные стероиды могут повысить стероидную нагрузку на пациента с астмой, принимающего ингаляционные стероиды как основную терапию. С другой стороны, будут ли пероральные антигистаминные препараты достаточно эффективными?

Согласно результатам ретроспективного исследования, опубликованного Price и соавторами в 2010 году, целью которого было сравнение эффективности мометазона фуората в форме интраназального спрея и пероральных антигистаминных средств у пациентов с БА и АР, пероральные антигистаминные средства были менее эффективными для купирования симптомов астмы и ринита. Пациенты с ринитом и сопутствующей астмой достигли достоверно лучшего результата при применении мометазона со стороны как верхних, так и нижних дыхательных путей. По данным опубликованного в 2013 году Lohia и соавторами мета-анализа более 2000 клинических случаев из 18 рандомизированных клинических исследований, применение назальных стероидов достоверно улучшало некоторые специфические для астмы показатели у пациентов с астмой и аллергическим ринитом (ОФВ₁, реактивность бронхов, астма-контроль тест). Таким образом, именно интраназальные стероиды следует рассматривать как базовое лечение для купирования симптомов АР, в том числе при сопутствующей БА, что и нашло отражение в рекомендациях ARIA (международные рекомендации по ведению пациентов с АР) (рис. 2).

Что же в таком случае необходимо применить, чтобы уменьшить стероидную нагрузку на пациента с АР и БА и при этом быть уверенным в том, что он получает необходимую для лечения каждой из нозологий, эффективную дозировку препаратов? Ответом на этот вопрос может стать применение ингалятора, который при той же дозе действующего вещества повысит эффективность терапии, иными словами – повысит FPD (fine particle dose) – дозу респираторных частиц, представляющую собой количество действующего вещества, которое оказывает терапевтический эффект при достижении органов-мишеней. Таким ингалятором является Новолайзер[®], который характеризуется самым низким сопротивлени-

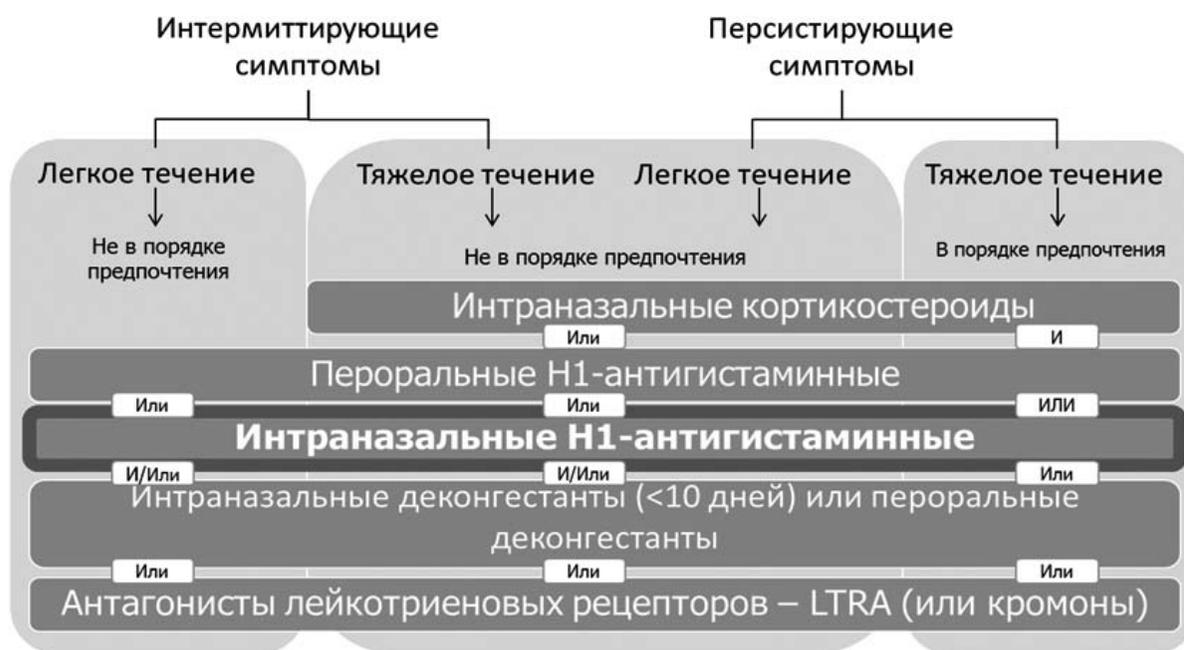


Рис. 2. Рекомендации ARIA (2008) по лечению аллергического ринита

ем из всех DPI. Результаты исследования, опубликованные P. Barnes, свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционных стероидов в доставочном устройстве типа Новолайзера® диапазон колебания терапевтически эффективной дозы является небольшим (67,5–73,2 мкг) и минимально зависит от инспираторного эффекта. Стабильная депозиция позволяет улучшить контроль симптомов БА, а главное – уменьшить риск нежелательных явлений от излишне высокой дозы препарата и, таким образом, сделать терапевтический эффект более прогнозируемым у каждого конкретного пациента. Последнее особенно актуально при контроле общей стероидной нагрузки у пациентов, принимающих лечение от БА и АР.

В Украине основное исследование эффективности ингаляционных стероидов в доставочном устройстве Новолайзер® (Новопульмон Е) проводили в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского (Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина и соавт., 2011).

В исследовании приняли участие 40 больных БА, среди них – 28 женщин и 12 мужчин в возрасте от 21 до 83 лет (в среднем $50,7 \pm 2,4$ года), с длительностью БА $9,5 \pm 0,9$ года, средний балл АКТ (астма-контроль тест) – 16,1. Всем пациентам был назначен Новолайзер® с будесонидом в режиме единого ингалятора в дозах, соответствующих тяжести их заболевания. Предыдущий ингалятор был отменен. В подгруппе исходно стероид-наивных больных через 4 недели лечения 45 % больных набрали более 20 АКТ баллов, т. е. хорошо контролировали свое заболевание; через 3 месяца их количество увеличилось до 80 %. В подгруппе больных, ранее принимавших ИКС, через 4 недели 55 % больных отмечали хороший контроль, а через 3 месяца – 70 %,

15 % набрали по 25 баллов, т. е. достигли полного контроля БА.

Из всего вышесказанного следует, что в случае необходимости применения интраназальных и ингаляционных стероидов у пациентов с сочетанной патологией стероидную нагрузку можно успешно контролировать, если ингаляционные стероиды применяются в доставочном устройстве типа Новолайзер®. Однако что касается купирования симптомов АР, последние данные опубликованной литературы свидетельствуют о том, что и применения интраназальных стероидов не всегда достаточно для лечения средней тяжести и тяжелого АР.

Как показало проспективное исследование 1000 клинических случаев Price и соавторов, опубликованное в 2013 году, интраназальные стероиды не были достаточно эффективным для купирования симптомов умеренно тяжелого/тяжелого АР, даже в комбинации с пероральными антигистаминными препаратами. Надо отметить, что 70,5 % пациентов в этом исследовании использовали комбинированную терапию (преимущественно назальные стероиды и пероральные антигистаминные). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о недостаточном контроле симптомов умеренно тяжелого/тяжелого АР данной комбинацией (уровень симптомов по шкале rTNSS – по-прежнему 12,8 из 24, уровень симптомов по шкале rTOSS – 8,6 из 18).

Умеренно тяжелый/тяжелый АР согласно рекомендациям ARIA (см. рис. 2) требует комбинированной терапии. Однако какой схеме отдать предпочтение? Приведенные выше результаты, безусловно, не являются обнадеживающими и дают толчок к поиску новых комбинаций, более эффективных, чем сочетание назальных стероидов с пероральными антигистаминными. Альтернативой может выступать применение местных

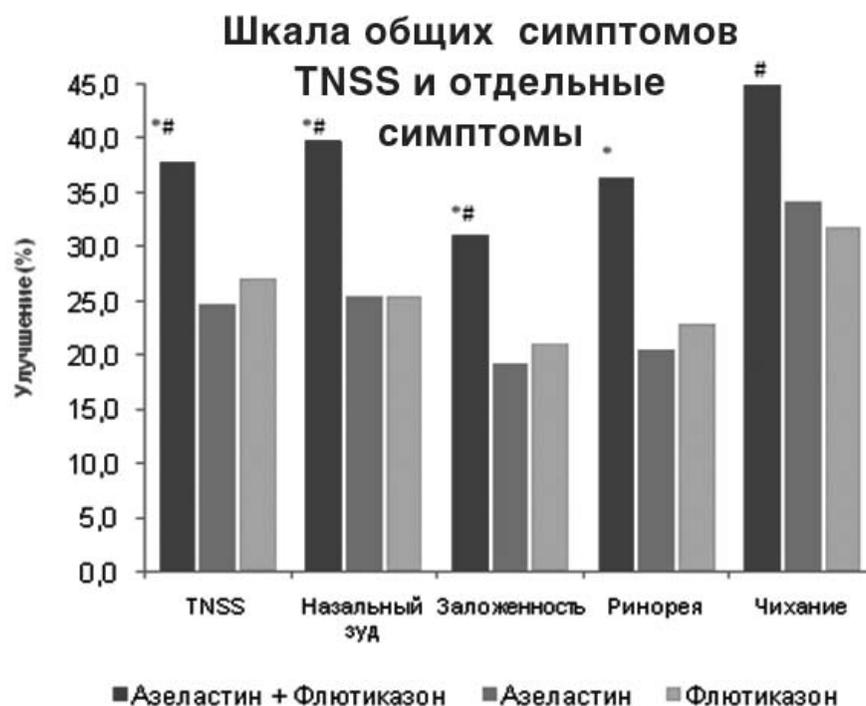


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии аллергического ринита с использованием местных антигистаминных препаратов (Rather и соавторы, 2006)

Примечание: * – $p < 0,05$ для азеластина гидрохлорида + флутиказона пропионата против монотерапии флутиказоном; # – $p < 0,05$ для азеластина гидрохлорида + флутиказона пропионата против монотерапии азеластиним.

антигистаминных препаратов и, безусловно, их комбинации с назальными стероидами.

Азеластин (Аллергодил) – селективный ингибитор H_1 -гистаминовых рецепторов для местного применения. Применяемый в виде спрея – доказал свою эффективность для лечения АР. В частности, в исследовании Rather и соавторов азеластин достоверно уменьшал симптомы АР через 2 недели после начала лечения как в виде монотерапии (на 24,8 %), так и в комбинации с флутиказоном (на 37,9 %) (рис. 3).

Рекомендуемый в исследовании режим дозирования:

- **утро:** назальный спрей азеластина по 1 впрыскиванию в ноздрю, спустя 15–30 минут – назальный спрей флутиказона по 1 впрыскиванию в ноздрю;
- **вечер:** только назальный спрей азеластина по 1 впрыскиванию в ноздрю.

Выводы

1. Терапия астмы положительно влияет на ринит – и наоборот. Адекватная терапия АР значительно влияет на контроль БА, позволяя контролировать БА на максимально возможных низких дозах стероидов.

2. Стероиды являются краеугольным камнем терапии обоих заболеваний. Однако необходимо учитывать стероидную нагрузку у коморбидных пациентов. Она должна быть максимально низкой, при этом астма должна быть контролируемой. Чтобы быть уверенным в максимальной эффективности контроля астмы, необходимо убедиться, что доза кортикостероида всегда успешно достигает тканей-мишеней.

3. Новолайзер® имеет все необходимые характеристики, чтобы быть уверенным в эффективности терапии и минимизации риска повышенной стероидной нагрузки у пациентов, принимающих лечение от БА и АР.

4. Селективный ингибитор H_1 -гистаминовых рецепторов для местного применения азеластин (Аллергодил) является оптимальным выбором для комбинированной терапии умеренного/тяжелого АР в сочетании с интраназальными стероидами.

Материал подготовила Лариса Калашиник
