
Аспекты контроля бронхиальной астмы и аллергического ринита: в фокусе – пациент

С. В. Зайков

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика,
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
ул. Амосова, 10, Киев, 03680, тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18, e-mail: zaikov1960@gmail.com*

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) в мире приобрела характер эпидемии, поскольку они регистрируются в популяции с частотой от 10–15 до 30–40 % случаев. При этом в последние годы частота АЗ каждые 10 лет практически удваивается. При такой динамике роста частоты аллергопатологии можно ожидать, что к 2030 г. различными формами АЗ будет страдать половина населения нашей планеты. Однако, к сожалению, в Украине доля реально выявляемых больных АЗ традиционно низкая.

Так, по расчетным данным, экстенсивный показатель выявления аллергопатологии составляет для бронхиальной астмы (БА) 1:20–25, аллергического ринита (АР) – 1:40–60, атопического дерматита (АД) – 1:30, лекарственной аллергии – 1:1000, а для аллергической формы крапивницы, пищевой и инсектной аллергии подобные данные отсутствуют вообще. Также низкими в нашей стране остаются и показатели своевременности выявления АЗ. Например, доля своевременно выявленных больных с БА составляет 20–25 %,

© С. В. Зайков, 2015

АР – 5–10 %, АД – 30 %, аллергической крапивницей – 10–15 %, лекарственной и пищевой аллергией – 1–2 %, а инсектной аллергией – 0,1 %. Поздняя диагностика естественно приводит к утяжелению течения АЗ, расширению спектра причинно-значимых аллергенов, присоединению к БА и АР другой аллергопатологии, трудностям в достижении контроля над ними, развитию осложнений, дополнительным расходам на приобретение лекарственных препаратов, снижению трудоспособности, способности к обучению, еще большему нарушению качества жизни пациентов и пр.

В последние годы все большее внимание в курации пациентов с АЗ уделяется вопросам достижения контроля над течением аллергопатологии. К сожалению, достижение и поддержание дальнейшего контроля над БА и АР до сих пор является трудной задачей. Современные исследования, в которых оценивался уровень контроля БА, достигаемый на практике у пациентов, показывают разноречивые, но, как правило, низкие результаты. Так, хороший контроль БА на основе данных телефонных интервью и опросника ACQ имел место всего у 30 % пациентов (n = 2406) в Европе (INSPIRE, Partridge M. R. et al., 2006). Данные исследования REACT (Peters S. P. et al., 2007) показали наличие контроля только у 45 % пациентов (n = 1812) в США по данным АСТ-теста. По данным А. Г. Чучалина (2007), в Российской Федерации контроль над БА имеют всего лишь 4 %, а 61 % пациентов в течение года госпитализируются по поводу обострения заболевания. По данным Н. М. Ненашевой (2009), сформулированным на основе результатов АСТ-теста, контроль над заболеванием отмечен только у 44 % пациентов, что также явно недостаточно. Не намного лучше обстоит дело и с контролем АР, АД и прочих АЗ.

Компоненты контроля БА включают в себя:

- первичную оценку и дальнейший мониторинг состояния (контроля) заболевания;
- элиминацию аллергенов, триггеров, контроль сопутствующих заболеваний;
- адекватную фармакотерапию, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ);
- комплаенс (образование пациента, длительность терапии, кратность приема лекарственных средств, их дозировка, совместимость, стоимость, способ доставки, эффективность, безопасность и пр.).

Аллергия традиционно рассматривается как системный процесс, что часто приводит к формированию у одного и того же пациента нескольких АЗ. По многим причинам наиболее актуально сочетание между собой БА и АР. Так, АР возникает у 75–80 % пациентов с БА (Price D., Thomas M., 2002). Одни и те же факторы (генетические и внешнесредовые) являются причиной как развития, так и обострения АР и БА.

Верхние и нижние дыхательные пути похожи по строению, и воспалительные процессы в них взаимосвязаны. Для обоих заболеваний описаны общие воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы, Т-клетки), медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены, цитокины), иммунные механизмы (стимуляция

образования интерлейкина-4 (IL-4) и подавление секреции интерферона- γ (INF- γ). В ряде исследований отмечено, что обострение БА ведет к обострению АР, и наоборот, а также тот факт, что АР и БА взаимно отягощают друг друга (Bousquet J. and the ARIA Workshop Group, 2001; Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Pocket Guide, 2001).

В формирование ранней и поздней фазы ответа при АР и БА вовлечены одни и те же аллергены. В основе обеих фаз этих реакций лежит гиперчувствительность немедленного типа, обусловленная каскадом процессов, начинающихся с сенсибилизации и продукции антиген-специфических IgE. Затем аллерген взаимодействует с IgE, связанным с мембраной на поверхности тучных клеток. В результате этого взаимодействия происходит дегрануляция тучных клеток, что приводит к выбросу синтезированных ранее медиаторов (гистамина и триптазы), цистеинил-лейкотриенов, простагландинов и фактора активации тромбоцитов (PAF), непосредственно участвующих в развитии ранней фазы ответа на воздействие аллергена. Поздняя фаза ответа связана с предшествующей активацией тучных клеток и Т-лимфоцитов и развивается под действием синтезируемых ими цитокинов. Цитокины регулируют широкий спектр процессов, связанных с развитием хронического воспаления, включая привлечение эозинофилов и последующее высвобождение цистеинил-лейкотриенов и других вновь синтезируемых медиаторов воспаления. Хотя спектр ранее синтезированных и вновь образующихся медиаторов воспаления в верхних дыхательных путях сходен с таковым в нижних дыхательных путях, эффекты этих медиаторов в различных органах-мишенях могут все же отличаться (Casale T. V. et al., 2001; Kay A. B., 2001).

Частое сочетание и общность механизмов развития БА и АР позволили сформулировать общие подходы к диагностике и лечению этих двух форм АЗ. Общие принципы диагностики АР и БА включают в себя:

- сбор аллергологического анамнеза;
- физикальное обследование пациента;
- постановку кожных проб с ингаляционными аллергенами;
- проведение при необходимости провокационных тестов с ними;
- проведение лабораторной аллергодиагностики *in vitro*;
- использование инструментальных и лабораторных методов исследования;
- обязательное проведение диагностики АР при БА и БА при АР.

Общие принципы лечения БА и АР основаны на:

- комплексном подходе к терапии пациентов;
- ее этапности (устранение симптомов – базисная терапия – профилактика обострений – контроль над заболеванием);
- образовательных программах для пациентов;
- элиминации аллергенов, триггеров, контроле окружающей среды (данные мероприятия, к сожалению, далеко не всегда успешны);

- рациональной фармакотерапии;
- АСИТ, которая является задачей аллергологов;
- регулярном наблюдении за пациентами.

Фармакотерапия пациентов с БА и АР включает в себя проведение базисной противовоспалительной терапии с использованием топических кортикостероидов (КС; беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон) ингаляционно и интраназально, антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст и зафирлукаст) для перорального применения; анти-IgE-терапии (омализумаб), антигистаминных, особенно при АР (также они не исключены и при БА) и антицитокиновых (малодоступных для большинства пациентов) препаратов.

Симптоматическая терапия пациентов включает в себя применение при БА бронхолитических препаратов (агонисты β_2 -адренорецепторов, холинолитики, их комбинации, метилксантины), а при АР — солевых растворов, реже и на короткий промежуток времени — деконгестантов местного и системного действия.

Таким образом, фармакотерапия пациента с БА и АР включает два класса препаратов: симптоматические, которые быстро устраняют симптомы указанных заболеваний, и базисные — для длительного контроля заболеваний, которые при регулярном применении улучшают контроль над БА и АР в целом.

С целью базисной терапии пациентов с БА, достижения и дальнейшего поддержания контроля над заболеванием на протяжении последних 20–25 лет успешно применяется комбинация флутиказона пропионата и сальметерола ксинафоата. Эффективность и безопасность данных активных ингредиентов хорошо изучена и доказана в ряде клинических исследований. В значительной степени доступность указанной комбинации топического КС и агониста β_2 -адренорецепторов для пациентов Украины облегчает наличие препарата Аиртек в различных дозировках (25/250 мкг, 25/125 мкг, 25/50 мкг), что позволяет проводить успешную терапию пациентов различных возрастных групп и на различных ступенях их лечения.

Исследования *in vitro* и клинические данные свидетельствуют о важной роли цистеиновых лейкотриенов в качестве медиаторов БА и АР, поскольку они ведут к сокращению гладких мышц бронхов и вызывают спазм дыхательной мускулатуры, способствуют миграции эозинофилов и других клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса, в дыхательные пути, повышают в них секрецию слизи, снижают ее клиренс, увеличивают проницаемость кровеносных сосудов и пр. Также в ряде исследований убедительно показано улучшение клинической картины БА и АР при лечении пациентов с применением антагонистов рецепторов цистеиновых лейкотриенов (монтелукаст, зафирлукаст). Данная группа препаратов, положительно влияя на воспалительный каскад, препятствует развитию бронхоспазма, уменьшает количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной жидкости, предупреждает развитие симптомов БА, улучшает функцию легких,

позволяет снизить дозировку других препаратов, используемых для лечения БА, демонстрирует свою эффективность при индукции бронхоспазма аллергенами, холодным воздухом, физическими упражнениями, аспирином.

Согласно рекомендациям GINA и ARIA по ведению пациентов с БА и АР, антилейкотриеновые препараты могут служить альтернативой топическим КС при легкой БА, когда пациенты не могут или не хотят принимать КС, не могут переносить их вследствие побочных эффектов, имеют сочетание БА с АР. Антилейкотриеновые препараты важны для детей в возрасте 5 лет и младше, а также для пациентов, которым предполагается увеличение дозы топических КС, поскольку введение в режим фармакотерапии таких пациентов антилейкотриеновых препаратов позволяет снизить дозировку КС. Также ранее была доказана эффективность и безопасность антилейкотриеновых препаратов и при АР, поскольку наряду с гистамином лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄ принимают активное участие в развитии таких характерных для этого заболевания симптомов, как заложенность носа, чихание, ринорея.

Это позволило сформулировать следующие рекомендации по применению модификаторов лейкотриенов при БА и АР:

- в качестве монотерапии — на 2-й ступени лечения БА в качестве альтернативы ингаляционным КС, хотя появились данные об их эффективности и на 1-й ступени заболевания;
- в качестве комбинированной терапии — на всех ступенях лечения БА при более тяжелом течении заболевания;
- в качестве комбинированной терапии — при всех степенях тяжести АР.

В настоящее время в Украине зарегистрирован новый генерический препарат монтелукаста Глемонт, который производится в соответствии со стандартами FDA (США) и имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату монтелукаста. Глемонт выпускается в различных лекарственных формах и дозировках (жевательные таблетки по 4 мг для детей 2–5 лет, таблетки по 5 мг для детей 6–14 лет и по 10 мг — для детей старше 15 лет и взрослых). Также в нашей стране зарегистрирована фиксированная комбинация антигистаминного (левоцетиризин в дозе 5 мг) и антилейкотриенового (монтелукаст в дозе 10 мг) препаратов Гленцет Эдванс для максимального удобства применения и контроля БА в сочетании с АР.

Поскольку БА и АР часто сочетаются друг с другом, пациенты вынуждены принимать препараты для лечения обоих заболеваний (КС, бронхолитики, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты), что снижает приверженность к лечению. Так, по данным A. Gillissen (2007), имеется прямая зависимость между частотой приема лекарственного средства и комплаенсом. Двухкратный прием препарата в сутки обеспечивает приверженность к лечению 71 % больных, а четырехкратный — обеспечивает комплаенс только

в 18 % случаев. Поэтому логично отдавать предпочтение фиксированным комбинациям лекарственных средств, к которым относится Гленцет Эдванс, снижающим частоту приема препаратов и повышающим приверженность к лечению и его эффективность.

Известно, что достижение контроля над АЗ определяет комплаенс, в основе которого лежит выполнение назначений врача пациентом. Среди причин низкого комплаенса в современных условиях большое значение имеет стоимость лечения для пациента, что особенно актуально для Украины. В последние годы в большинстве стран мира при выборе лекарственных препаратов предпочтение отдается генерикам с доказанной биоэквивалентностью.

Так, Комиссия ЕС по внутреннему фармацевтическому рынку в рекомендациях по развитию и регулированию фармацевтического рынка стран ЕС отметила необходимость большего стимулирования рынка генериков, что нашло свое отражение в следующих положениях:

- создавать благоприятные условия для ценовой конкуренции между препаратами;
- вести информационную работу среди врачей и провизоров/фармацевтов по вопросу генериков;
- в обязательном порядке генерики должны быть биоэквивалентны оригинальному препарату. В связи с этим, с одной стороны, повышаются требования к качеству генериков, а с другой — генерики с доказанной

биоэквивалентностью оригинальному препарату позволяют большему числу пациентов получать эффективную и безопасную терапию.

Общие требования к результатам терапии пациентов с БА и АР заключаются в ликвидации или значительном уменьшении проявлений АЗ (удушья, кашля, заложенности носа, ринореи, чихания, слезотечения, зуда кожи и слизистых оболочек, кожных высыпаний и пр.), контроле над течением АР и БА, улучшении качества жизни больных АР и БА (способность полноценно работать, учиться и отдыхать), недопущении трансформации более легких форм АЗ в более тяжелые, предупреждении развития новых проявлений АЗ или их осложнений.

Таким образом, БА, АР и другие АЗ взаимосвязаны между собой общими генетическими, этиологическими, патогенетическими, иммунологическими, патофизиологическими и прочими механизмами и должны рассматриваться как проявления системной патологии. Диагноз АР предполагает диагностику у пациента БА и других сопутствующих АЗ. Своевременная и правильная диагностика и лечение АР снижает вероятность прогрессирования БА. Контроль БА улучшает течение АР. При наличии существующего арсенала оригинальных и более доступных для пациентов генерических форм лекарственных препаратов вполне реально достижение контроля над БА и АР.