

Разные пациенты с бронхиальной астмой — различные подходы к лечению

Л. В. Юдина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев
ул. Дорогожицкая, 9, Киев, 04112, тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18, e-mail: lv.yudina@gmail.com

Несмотря на наличие современных эффективных лекарственных средств, примерно половина больных бронхиальной астмой (БА) все еще не могут добиться контроля заболевания. С чем это связано, и существует ли решение проблемы? С чего лучше начинать лечение БА, и что делать, если стандартная схема не обеспечивает достижение контроля?

Вопрос о выборе стартовой терапии возникает в двух клинических ситуациях: у пациентов, которым был впервые установлен диагноз БА и которые никогда ранее не принимали базисную терапию, а также у лиц, прекративших ее прием (с перерывом более 3 мес). С чего же начать лечение таких больных?

Основным международным клиническим руководством по диагностике и лечению БА являются рекомендации GINA (Global Initiative for Asthma). В них представлен современный алгоритм терапии БА, включающий пять шагов с постепенным ее усилением. Критерием интенсификации лечения, то есть перехода на следующий шаг, считается отсутствие контроля заболевания, но при условии, что перед этим было проверено соблюдение режима приема и техники ингаляций, а также устранено воздействие модифицируемых факторов риска, например, аллергенов.

Первый шаг в лечении БА, согласно рекомендациям GINA, предусматривает применение короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по требованию. Однако в руководстве подчеркивается недостаточность доказательной базы их безопасности в монотерапии. В качестве альтернативного варианта первого шага терапии БА руководство GINA предлагает регулярный прием низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

Однако далеко не во всех случаях в качестве первого шага достаточно использовать только КДБА.

В руководстве GINA эта группа препаратов рекомендована к использованию у пациентов с редкими (до 2 раз в месяц) симптомами БА и без факторов риска обострений, к которым относятся:

- тяжелые или частые обострения БА в прошлом (особенно потребовавшие интенсивной терапии или интубации);
- плохой контроль над БА;
- избыточное применение КДБА (более 1 баллончика в месяц);
- уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) менее 60 %;
- неадекватная техника ингаляции/низкая приверженность к терапии;
- воздействие табачного дыма, аллергенов;
- наличие ожирения, риносинусита, пищевой аллергии, эозинофилии крови, беременность.

Но даже при отсутствии указанных выше факторов риска КДБА можно считать приемлемым, но не оптимальным вариантом начала лечения легкой интермиттирующей БА, что было убедительно подтверждено в исследовании М. Stancovic и соавт. (2007). Две группы пациентов, сопоставимых по исходным характеристикам, рандомизировали для лечения ИКС с КДБА по требованию или только КДБА. Критериями оценки эффективности терапии были выраженность ежедневных симптомов БА, дневная и ночная потребность в использовании КДБА, показатели основных легочных функций: $ОФВ_1$, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), пиковой скорости выдоха (ПСВ). В результате у пациентов, получавших терапию ИКС и КДБА, к концу исследования достоверно повысился $ОФВ_1$ (от 3,58 до 3,66 л; $p < 0,01$), уменьшилась выраженность симптомов БА (от 0,63 до 0,3 балла; $p < 0,01$) и сократилась потребность в КДБА в ночное (от 2,51 до 0,58 вдоха/нед; $p < 0,01$) и дневное (от 1,17 до 0,51 вдоха/нед; $p <$

0,01) время. Вместе с тем у пациентов второй группы эти показатели оставались практически неизменными или даже ухудшились. Таким образом, в данном исследовании были получены неоспоримые доказательства того, что раннее назначение низких доз ИКС у пациентов с легкой интермиттирующей БА может иметь больше преимуществ с точки зрения влияния на течение болезни, чем монотерапия КДБА.

У пациентов с персистирующей БА и/или перчисленными выше факторами риска лечение начинают со второго шага: низких доз ИКС + КДБА по требованию. В GINA подчеркивается, что низкие дозы ИКС уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают функцию легких, повышают качество жизни, снижают риск обострений, госпитализаций и смерти (уровень доказательств А).

Альтернативными вариантами второго шага терапии БА в алгоритме GINA являются применение антилейкотриеновых препаратов с КДБА по требованию или комбинация низких доз ИКС с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и КДБА по требованию. Антилейкотриеновые препараты являются альтернативой применению ИКС на втором шаге контроля и рекомендуются для стартовой терапии следующим категориям пациентов: лицам, которые не могут или не хотят принимать ИКС, при наличии некурабельных побочных эффектов ИКС, больным с сопутствующим аллергическим ринитом.

Комбинация ИКС и ДДБА оказывает более выраженное влияние на симптомы БА и функцию легких, однако является более дорогостоящей, патогенетически не обоснована у пациентов с ОФВ₁ более 80 %. Доказанный эффект ДДБА — купирование бронхоконстрикции, при этом отсутствие влияния на процесс воспаления может приводить к маскировке последнего благодаря положительному клиническому эффекту от ДДБА. В этом случае сложно оценить адекватность воспалительному процессу назначенной дозы ИКС. В свою очередь, персистирующее воспаление, ставшее временно бессимптомным благодаря высокой клинической эффективности бронхолитика, способствует прогрессированию воспаления, увеличивается риск утраты контроля над БА. Доказано, что ДДБА не снижает риск развития обострений при добавлении к ИКС по сравнению с монотерапией ИКС, это подчеркивается в руководстве GINA с уровнем доказательств А.

Какому ИКС отдать предпочтение в лечении БА? На отечественном фармацевтическом рынке сегодня присутствуют такие препараты, как беклометазона пропионат, флутиказона пропионат, будесонид и мометазона фуруат. Последний ИКС является новейшим в своем классе и в Украине представлен оригинальным препаратом Асманекс Твистхейлер производства MSD. Мометазона фуруат — самая сильная из молекул ИКС по способности связываться с глюкокортикоидными рецепторами человека: в 5 раз превосходит будесонид и в 1,5 раза — флутиказон.

Другое преимущество Асманекса Твистхейлера — однократное применение в сутки. Установлено, что уменьшение кратности применения ингалятора от 2 до 1 раза в день увеличивает приверженность к лечению и, как следствие, улучшает контроль БА. Это было подтверждено в ретроспективном исследовании Howard и соавт. (2010) с участием более 2 тыс. пациентов с БА в возрасте от 12 до 25 лет, в котором сравнивали мометазона фуруат (1 ингаляция в сутки) с флутиказона пропионатом (2 ингаляции в сутки). В группе лечения мометазона фуруатом приверженность к лечению была на 60 % выше (23,5 vs 14,5 %; $p < 0,0001$) и потребность в КДБА — на 35 % ниже (1,04 vs 1,4 баллончика; $p < 0,0001$), что говорит о лучшем контроле заболевания у пациентов, получавших Асманекс Твистхейлер.

Еще одно важное достоинство препарата заключается в оптимальном размере аэрозольных частиц мометазона фуруата — 2–2,2 мкм (согласно неопубликованным данным компании MSD). Известно, что аэрозольные частицы размером более 6 мкм оседают в ротоглотке, 2–6 мкм — в крупных бронхах, а 2 мкм и менее — в периферических дыхательных путях (Dolovich et al., 2000).

Yang и соавт. (2001) показали, что порошковый ингалятор препарата Асманекс доставляет одинаковые дозы мометазона фуруата в широком диапазоне скоростей потока воздуха на вдохе во время ингаляции. Это минимизирует риск потенциальных проблем, связанных с недостаточной силой вдоха, что наблюдается при применении некоторых других сухопорошковых ингаляторов.

В 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа шести рандомизированных контролируемых исследований с участием 1354 взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, где сравнивали эффективность и безопасность мометазона фуруата с другими ИКС в эквивалентных дозах (будесонидом, беклометазоном, флутиказоном). Исследования показали, что в результате применения препарата Асманекс (мометазона фуруат) статистически достоверно улучшались все показатели функции легких (ОФВ₁, ЖЕЛ и утренней ПСВ) и уменьшалась потребность в КДБА по сравнению с другими ИКС (Yang et al., 2012). Таким образом, мометазона фуруат более эффективней, чем другие ИКС в эквивалентных дозах, что в клинических исследованиях проявлялось в улучшении функции легких и уменьшении использования препаратов скорой помощи при сопоставимой частоте развития нежелательных явлений.

Нередко складывается ситуация, когда у пациентов, принимающих низкие дозы ИКС или комбинацию ИКС/ДДБА, не удается достичь полного контроля БА. Причинами этого явления могут быть многочисленные факторы — как модифицируемые, так и неизменяемые. Как уже отмечалось выше, прежде всего следует проверить правильность техники ингаляции, приверженность к лечению и в случае

выявления ошибок провести повторный инструктаж пациента или рассмотреть возможность назначения препаратов, которые улучшают комплаенс.

Еще одним фактором, который может ухудшать контроль БА, является курение, а доля курильщиков, к сожалению, очень высока как в общей популяции, так и среди больных БА. В Украине, например, эту вредную привычку имеют около 50 % мужчин и 11,3 % женщин. Chanchuri и соавт. (2006) сравнили показатели опросника ACQ (Asthma control questionnaire) у курильщиков с БА и пациентов с БА, которые никогда не курили, и сделали вывод, что курение оказывает выраженное негативное влияние на контроль БА. Вредная привычка не только ухудшает общий показатель контроля БА, но и его отдельные компоненты: повышает частоту ночных пробуждений и появления симптомов в дневное время, усугубляет ограничение активности, увеличивает потребность в КДБА, снижает показатель ОФВ₁. Все это требует особых подходов к ведению курящих пациентов с БА, если они не хотят или не могут отказаться от этой вредной привычки.

Доказано, что курильщики хуже отвечают на кортикостероидную терапию (Chanchuri et al., 2003), также у них усилена выработка лейкотриенов по сравнению с некурящими пациентами (Gaki et al., 2007). Эти наблюдения стали предпосылкой для изучения эффективности антилейкотриеновых препаратов в лечении БА у курильщиков, в частности блокатора лейкотриеновых рецепторов монтелукаста (Сингуляр, MSD).

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в котором принимали участие 1019 курящих пациентов с БА и 131 медицинский центр из 29 стран мира, сравнили эффективность монтелукаста 10 мг 1 раз в сутки (347 пациентов), флутиказона пропионата (336 пациентов) и плацебо (336 пациентов). Оказалось, что количество дней контроля БА в группах монтелукаста и флутиказона было значительно больше, чем в группе плацебо. В исследовании установлено, что эффективность контроля БА зависит от длительности/стажа курения. У лиц с анамнезом курения более 11 пачка/лет эффективность монтелукаста была выше, чем у лиц с меньшим стажем курения, и превосходила таковую флутиказона (44,63 vs 47,35 % дней контроля соответственно; $p = 0,029$). Это является подтверждением роли лейкотриеновых механизмов в патогенезе БА у курильщиков.

Еще одним фактором риска ухудшения контроля БА или неудачи в его достижении на фоне стандартной терапии является наличие сопутствующей патологии, в частности аллергического ринита (АР). Согласно данным эпидемиологических исследований, у 76–80 % пациентов с БА отмечается АР, в свою очередь 15–40 % пациентов с АР страдают БА. Известно, что такие пациенты в 2 раза чаще госпитализируются, больше используют препараты скорой помощи, чаще внепланово посещают врачей

и требуют больших затрат на лечение по сравнению с пациентами, которые страдают только БА. Наличие АР ассоциируется с более тяжелым течением БА и приводит к ухудшению ее контроля. Частичный контроль БА у пациентов с АР связан с отсутствием влияния ИКС на АР, следовательно, увеличение их дозировки не приводит к контролю БА.

В 2000 г. были опубликованы результаты исследования RADAR, в котором изучалась эффективность добавления монтелукаста у пациентов с АР и БА, недостаточно контролируемой ИКС или ИКС/ДДБА в условиях реальной клинической практики. Было показано достоверное и очень существенное улучшение контроля БА уже на 8-й неделе лечения монтелукастом в обеих группах (достигли контроля 73,5 % и 73,1 % пациентов соответственно), а также статистически значимое улучшение показателя контроля по шкале ACQ ($p < 0,001$ для всех конечных точек). Достоверными были и результаты терапии монтелукастом в отношении улучшения качества жизни, связанного с АР, по шкале mini RQLQ (Rhinitis quality of life questionnaire).

Таким образом:

- Стартовую терапию БА, как персистирующей, так и легкой интермиттирующей, следует начинать с монотерапии ИКС (препарат Асманекс (мометазона фуруат), MSD).

- Добавление ДДБА показано в тех случаях, когда контроль БА не достигнут адекватными дозами ИКС. Однако добавление ДДБА не обеспечивает снижение риска обострений БА.

- Асманекс (мометазона фуруат) продемонстрировал более высокую эффективность в лечении взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА по сравнению с другими ИКС относительно улучшения показателей функции легких (ОФВ₁, ЖЕЛ, ПСВ) и контроля заболевания, частота нежелательных явлений сопоставима.

- Режим приема препаратов базисной терапии оказывает влияние на приверженность к лечению и, соответственно, его эффективность. Кратность приема препарата Асманекс — 1 раз в сутки, что увеличивает приверженность пациентов к лечению на 60 % и приводит к улучшению контроля БА на 35 %.

- Курение ухудшает ответ на кортикостероидную терапию. Неполный контроль БА у курильщиков обусловлен в первую очередь увеличением синтеза лейкотриенов. Назначение блокатора лейкотриеновых рецепторов — монтелукаста — пациентам с длительным стажем курения (более 11 пачка/лет) достоверно увеличивал количество дней с контролем БА.

- Сопутствующий АР может также ухудшать течение БА, а ИКС не в состоянии контролировать назальные симптомы. Пероральное применение Сингуляра (монтелукаста) позволяет воздействовать на патогенетические механизмы сразу обоих заболеваний, уменьшать выраженность симптомов АР, улучшать контроль БА и повышать качество жизни больных.