



Бронхиальная астма: современные возможности контроля

Сегодня диагностика и лечение бронхиальной астмы являются актуальными задачами здравоохранения. Ранняя диагностика, профилактика, своевременное лечение и контроль заболевания позволяют замедлить его прогрессирование и снизить частоту обострений. Бронхиальная астма – медико-социальное заболевание, значительно снижающее качество жизни больных и требующее существенных экономических затрат. На симпозиуме, организованном при поддержке компании MSD (Казань, 14 июля 2014 г.), ведущие специалисты в области аллергологии и иммунологии рассмотрели вопросы фармакотерапии астмы.



Профессор
Н.И. Ильина

Доклад заместителя директора по клинической работе, главного врача клиники Института иммунологии ФМБА России, д.м.н., профессора Натальи Ивановны ИЛЬИНОЙ был посвящен проблемам эпидемиологии бронхиальной астмы (БА) и способам их решения. Несмотря на достигнутые успехи в фармакотерапии и внедрение национальных и международных рекомендаций по лечению БА, распространенность заболевания остается чрезвычайно высокой. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время около 300 млн человек в мире страдают БА. Согласно прогнозам, к 2025 г. этот показатель увеличится на 100 млн. Ежегодно от БА умирает 250 000 человек. В большинстве стран распростра-

Бремя бронхиальной астмы. Проблемы России

ненность заболевания возрастает, особенно среди детей. Согласно результатам исследований, проведенных в Институте иммунологии, в России зарегистрировано 1,3 млн больных БА. Однако, по данным эпидемиологических исследований, этот показатель значительно выше – 6 млн. Результаты эпидемиологических исследований в России свидетельствуют о том, что распространенность БА среди детей и подростков достигает 9–10%, а среди взрослых – 5%. В структуре больных БА дети в возрасте до 14 лет составляют 18,4%, подростки от 14–18 лет – 7,2%, взрослые – 74,4%. Популяция пациентов с БА представлена в основном лицами трудоспособного возраста. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения, росту не прямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидизацией и летальностью.

По данным Минздравсоцразвития России, в 2007 г. количество официально зарегистрированных больных БА на территории нашей страны достигало 0,9%, причем уровень заболеваемости в регионах и городах отличался. Наиболее высокая заболеваемость БА отмечалась в Москве, что скорее всего

связано с большей плотностью населения, высоким уровнем доступности специализированной помощи. По информации Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава, показатель заболеваемости БА среди россиян в 2010 г. составил 73,2 на 100 000. Существенных различий по сравнению с предыдущими показателями не выявлено. Показатель смертности от астмы по России в целом невысокий – 0,25%, максимальные показатели в Москве (0,39%) и Нижегородской области (0,36%), что обусловлено высокой плотностью населения и напряженной экологической ситуацией. Статистика летальности представляется очень важной при оценке качества ведения больных БА. Недооценка тяжести течения заболевания – один из факторов повышенного риска смерти. В зависимости от уровня бронхиальной обструкции и степени ее обратимости БА подразделяют на легкую интермиттирующую и персистирующую легкую, средней тяжести и тяжелую. В России зафиксировано 41,75% случаев тяжелой персистирующей БА, 19,16% – среднетяжелой, 15,36% – легкой и 23,73% – легкой интермиттирующей степени. Высокий уровень встречаемости тяжелого течения БА связан в ряде случаев



Сателлитный симпозиум компании MSD

с недоступностью специализированной медицинской помощи, базисной терапии, наличием коморбидных состояний и др.

В 2005 г. было проведено исследование, целью которого стало определение социально-демографической характеристики пациентов с БА. Как показали результаты анкетирования в 34 населенных пунктах нашей страны, средний возраст больного БА составлял 46,2 года. Пациентов трудоспособного возраста насчитывалось 77,3%. Средняя продолжительность заболевания достигала 12,1 года. Одышку и удушье днем отмечали 83,84% больных, ночью – 73,6%. Постоянный кашель имел место в 75,4% случаев. Таким образом, только у 4% больных не было симптомов заболевания. У 96% отсутствовал контроль БА. Количество обращений в поликлинику по поводу БА – 12,85 раза в год, число госпитализаций – 2,55 раза в год. Среднее число обострений – 9,5 случая в год.

Основной целью лечения больных БА являются достижение и длительное поддержание контроля над заболеванием. Контроль подразумевает минимум хронических симптомов, включая ночные, или их отсутствие, минимальные нечастые обострения, отсутствие состояний, требующих неотложной помощи. Результаты последних исследований подтверждают возможность полного контроля над симптомами БА с помощью терапии. Тем не менее уровень контроля остается достаточно низким во всем мире. Лечение следует начинать с оценки текущего контроля над астмой. Для достижения контроля заболевания объем терапии необходимо регулярно пересматривать. В связи с этим все большее значение приобретает организация оптимального лекарственного обеспечения противоастматическими препаратами на всех уровнях.

Лекарственное обеспечение реализуется через бюджетные средства по системе дополнительного лекарственного обеспечения (федеральные и региональные льготы), госпитальный сектор для стационарных больных и средства самих больных через розничную продажу. По статистическим данным, затраты на медикаменты на одного россиянина в год составляют 337 016 руб., тогда как расходы государства на одного больного в год – 501,85 руб. Профессор Н.И. Ильина подчеркнула, что 40–50% расходов лекарственного обеспечения берет на себя пациент. Таким образом, несмотря на усилия отечественных врачей, в терапии БА остается ряд нерешенных вопросов. Это гиподиагностика и отсутствие контроля БА, частые повторные тяжелые обострения, требующие неотложной помощи и госпитализации. Как показывает практика, частично решить проблему позволяют создание национальных планов борьбы с астмой и внедрение стандартов оказания помощи больным БА в ежедневную практику.

В ряде европейских стран были реализованы национальные программы по улучшению качества жизни больных БА. Так, национальная программа по астме, принятая в Финляндии в 1994–2004 гг. для улучшения жизни больных и предотвращения увеличения экономических затрат, предусматривала раннюю диагностику, активное противовоспалительное лечение и создание эффективной рабочей сети (врачи общей практики, специалисты, фармакологи). В результате внедрения программы число койко-дней снизилось на 54% – с 110 000 в 1993 г. до 51 000 в 2003 г., затраты на одного пациента в год – на 36%. Кроме того, снизился уровень смертности в группе пациентов с БА, умень-

шилось число дней нетрудоспособности¹.

В Польше отмечались высокая распространенность БА (8,65% у детей, 5,4% у взрослых) и летальность – 5–10 случаев на 10 000 пациентов в год. Однако в результате пилотной программы (г. Лодзь), проведенной в 2000–2003 гг., диагностика заболевания улучшилась, число госпитализаций и койко-дней сократилось.

Подобная программа была реализована в Бразилии (г. Сальвадор), где регистрировались высокий процент малообеспеченных семей и высокий уровень распространенности БА у подростков (15%). Симптомы астмы отмечались у 24% городских детей. Медицинская программа гарантировала пациентам бесплатное распределение лекарственных средств, обучение больных и доступность медицинской помощи. Результатами бразильской программы по астме стало значительное снижение расходов на лечение одного пациента в год в семье (на 733 долл. США) и общественной системе здравоохранения (на 387 долл. США). На 74% снизилось число госпитализаций больных БА.

Как видим, совместные усилия специалистов, систематическое планирование и наличие рабочей сети для внедрения стандартов оказания помощи больным позволяют независимо от уровня системы здравоохранения и ее бюджета снизить бремя БА, повысить качество жизни больных и предотвратить экономические потери системы здравоохранения.

Положительный пример есть и в нашей стране. В г. Екатеринбурге за последние десять лет количество вызовов скорой помощи больным БА снизилось в 2,6 раза, частота астматического статуса – в 7 раз. Больничная летальность отсутствует².

¹ Haastela T., Tuomist L., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better // Thorax. Aug. 2006. Vol. 61. № 8. P. 663–670.

² Лещенко И.В., Баранова И.И. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких – две болезни одного больного. Современные подходы к диагностике и лечению // Фарматека. Пульмонология. 2014. № 3. С. 14–18.



Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

Препарат Зенхейл в рутинной клинической практике

Профессор Н.И. Ильина продолжила выступление и представила результаты исследования эффективности препарата Зенхейл в лечении БА. Она напомнила, что в основе доказательной медицины лежит проверка в ходе клинических исследований эффективности и безопасности методик диагностики, профилактики и лечения. В НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова были сформулированы уровни доказательной эффективности лекарственных препаратов. Наиболее высокая достоверность информации основана на совпадении результатов метаанализов с результатами, обобщенными в систематических обзорах, более умеренная достоверность – на результатах нескольких независимых рандомизированных и близких по целям клинических исследований, ограниченная достоверность – на результатах когортного исследования или исследования «случай – контроль». И наконец, последний уровень доказательности основан на описании серии случаев, сведений об эффективности, основанных на мнениях экспертов, когда строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились.

Докладчик отметила, что иногда мнение практикующих врачей не совпадает с данными, полученными в ходе широкомасштабных сравнительных клинических исследований. Брюссельская декларация по астме, созданная при поддержке Благотворительного фонда исследований в области астмы, аллергии и воспаления, рекомендует включать в терапевтические руководства доказатель-

ства, полученные в исследованиях, проведенных в условиях, приближенных к реальным. Пациенты, участвующие в клинических исследованиях, могут отличаться от пациентов, наблюдаемых в повседневной клинической практике. Включение данных, полученных в реальных условиях у широкого круга пациентов, с большим набором конечных точек призвано помочь клиницистам в принятии более обоснованных терапевтических решений³.

Как правило, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях участвуют тщательно отобранные пациенты с характерной симптоматикой БА и степенью ее обратимости на фоне применения бета-2-агонистов. Единственный критерий включения пациентов в исследование, проведенное на базе Института иммунологии, – наличие подтвержденной БА. Унификация терапии, жесткий протокол, условное разделение по группам отсутствовали. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности препарата Зенхейл в реальной клинической практике. Препарат представляет собой фиксированную комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фууроата и бета-2-агониста длительного действия (ДДБА) формотерола в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. Зенхейл показан для длительной поддерживающей терапии БА, в том числе для уменьшения обострений БА у взрослых и детей старше 12 лет.

В исследовании участвовали 42 (20 (47,6%) мужчин, 22 (52,4%) женщины) пациента со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Тяжелое течение болезни имели десять (23,8%) больных, среднетяжелое – 32 (76,2%). Возраст больных составил 18–65 лет (средний

возраст 44,3 года), средняя длительность заболевания – семь лет. Пациентов разделили на две группы. В первую вошли 32 (76,2%) пациента с неконтролируемой астмой среднетяжелого течения. Из них 12 (37%) больных ранее получали монотерапию ИГКС, 13 (41%) – комбинированную терапию (флутиказона пропионат + формотерол, будесонид + формотерол). Семь (22%) пациентов не получали базисной терапии. Они симптоматически использовали короткодействующие симпатомиметики. Средняя длительность госпитализации составила 15 дней. Причинами обострений БА у 14 (44%) пациентов были вирусные инфекции, у 11 (34%) – экспозиция аллергена, у четырех (12,5%) – стрессы. Ни с чем не связывали обострение заболевания трое (9,4%) больных.

Во вторую группу вошли десять (23,8%) больных неконтролируемой БА тяжелого течения. В качестве базисной терапии два (20%) пациента получали системные ГКС (7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон + ситуационный прием бета-2-агонистов короткого действия (КДБА) (четыре-пять раз в сутки)), пятеро (50%) больных – комбинированную терапию (ИГКС + ДДБА) со средней дозой ИГКС 1000 мкг в пересчете на беклометазон. У трех (30%) пациентов проводили монотерапию ИГКС. Причинами обострений БА в этой группе были вирусные инфекции у шести (60%) пациентов, экспозиция аллергена у троих (30%), стресс у одного (10%). Средняя продолжительность госпитализаций составила 18 дней.

Сопутствующие заболевания присутствовали у всех участников исследования:

- ✓ аллергический ринит – у 40 (95%) больных;
- ✓ полипозный гайморит – у восьми (19%);
- ✓ хронический обструктивный бронхит – у десяти (24%);

³ Holgate S., Bisgaard H., Bjermer L. et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. № 6. P. 1433–1442.



Сателлитный симпозиум компании MSD

- ✓ ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь – у девяти (21,4%);
- ✓ сахарный диабет – у троих (7%);
- ✓ заболевания щитовидной железы – у 14 (33%);
- ✓ ожирение 1–2-й степени – у 12 (29%).

Активное наблюдение за больными продолжалось в течение трех месяцев. Состояние пациентов оценивали в первый день госпитализации, через 14–18 дней и далее один раз в месяц. При каждом визите проводили опрос, физикальное обследование, измеряли показатель функции внешнего дыхания (ФВД). При необходимости проводили коррекцию терапии, фиксировали сопутствующие терапевтические мероприятия, нежелательные явления, симптомы обострений.

В первой группе терапию проводили Зенхейлом в дозе 100 мкг мометазона фуората + 5 мкг формотерола фуората дигидрата, во второй – 200 мкг + 5 мкг соот-

ветственно в режиме дозирования две ингаляции два раза в день.

Доказана эффективность применения препарата Зенхейл у больных первой группы в связи с достижением цели терапии – сохранения контроля БА. При обследовании ФВД зафиксирован прирост индекса Тиффно на 9,04% ($p \leq 0,02$). Зарегистрировано отсутствие ночных симптомов и уменьшение ежедневной потребности в симпатомиметиках.

Во второй группе у трех пациентов удалось достичь полного контроля над астмой. У них отмечались отсутствие ночных и дневных симптомов, уменьшение потребности в КДБА, повышенная толерантность к физической нагрузке, стабильность показателей ФВД и пиковой скорости выдоха (ПСВ). У больных отмечалась стабильная аускультативная картина (отсутствие сухих хрипов) на протяжении всего периода наблюдения, они не нуждались в приеме системных ГКС. У семи

пациентов из группы тяжелой персистирующей БА удалось достичь частичного контроля БА. У них наблюдалось от трех до пяти дневных симптомов, ночных пробуждений и ингаляций КДБА в неделю. Показатели ПСВ и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) были менее 80% от должного уровня.

За три месяца наблюдения нежелательных явлений, связанных с использованием препарата Зенхейл, не отмечено. Переносимость препарата пациентами была хорошей. Результаты исследования еще раз подтвердили высокую эффективность применения комбинации ИГКС мометазона фуората и ДДБА формотерола. Этот вид терапии характеризуется быстрым действием, снижает частоту обострений астмы, улучшает качество жизни пациентов и контроль заболевания. Применение препарата Зенхейл позволяет достигать контроля БА у подавляющего большинства пациентов.

Проблема выбора терапии у пациентов с астмой

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования Наталья Михайловна НЕНАШЕВА рассказала о персонализированной терапевтической тактике ведения больных БА с учетом фенотипа заболевания. Основной целью лечения астмы согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA) является достижение и поддержание оптимального контроля. Понятие «контроль БА» включает отсутствие клинических симптомов и предотвращение отдаленных рисков для пациента, таких как обострение и побочные эффекты терапии.

В последние десятилетия во многих странах наблюдается прогресс в лечении БА. Тем

не менее более чем у половины пациентов с БА течение заболевания остается неконтролируемым. Персонализированный подход к терапии БА с учетом фенотипа заболевания способен существенно повысить уровень контроля БА и приверженность терапии.

Факторами успешного лечения больных БА являются:

- ✓ выбор адекватной фармакотерапии с учетом фенотипа заболевания;
- ✓ выбор устройства доставки;
- ✓ обучение пациентов технике ингаляции;
- ✓ их приверженность терапии.

Существует ряд фенотипов БА, выделенных на основании клинических и физиологических критериев, триггеров или преобладающего типа клеток, участвующих в формировании воспаления в нижних дыхательных путях. Поскольку БА – забо-



Профессор
Н.М. Ненашева

левание, гетерогенное по своей природе и вариативное по своему течению, существует множество фенотипов астмы. Их идентификация проводится на основании клинко-биологических параметров и кластерного анализа, позволяющего выделить пять кластеров астмы у взрослых в зависимости от клинического течения, интенсивности и типа воспаления. Биопили воспалительные фенотипы БА



Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»

отражают тип воспаления дыхательных путей – эозинофильный и неэозинофильный.

Эффективность ответа на терапию для длительного контроля БА зависит от генетических факторов (полиморфизм генов бета-2-адренорецепторов, ГКС-рецепторов, рецепторов цистеиниловых лейкотриенов), факторов окружающей среды и коморбидных состояний (курение, ожирение, аллергический ринит, вирусные инфекции). Таким образом, фенотип БА определяет эффективность фармакотерапии.

Определение самых простых этиологических фенотипов БА – необходимое требование при проведении одного из видов фенотипспецифического лечения астмы. Так, лечение, включающее элиминационные мероприятия и аллергенспецифическую иммунотерапию, обязательно при атопическом фенотипе БА с доказанным участием IgE-антител в формировании заболевания.

Все препараты, используемые для лечения БА, подразделяют на две группы: базисные, обладающие противовоспалительным эффектом, или лечебные, и симптоматические, обладающие преимущественно быстрой бронхолитической активностью. К базисным противовоспалительным препаратам

относятся ГКС, стабилизаторы тучных клеток – кромоны и ингибиторы лейкотриенов. ИГКС в настоящее время считаются препаратами выбора для лечения среднетяжелой и тяжелой астмы. Антилейкотриеновые препараты включают в себя антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Противовоспалительный эффект этих препаратов заключается в блокаде действия лейкотриенов – продуктов распада арахидоновой кислоты, участвующих в формировании бронхиальной обструкции.

Профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что выбор монотерапии БА зависит от конкретного пациента и фенотипа БА. Она привела пример вариабельности ответа на фармакотерапию у детей и подростков, страдающих БА.

В исследовании особенностей индивидуального ответа пациентов на терапию флутиказона пропионатом и монтелукастом участвовали дети и подростки в возрасте 6–17 лет с персистирующей БА. Пациенты принимали монтелукаст в дозе 5 или 10 мг или флутиказона пропионат в дозе 100 мкг два раза в сутки в течение восьми недель. Ответ на лечение определяли как увеличение $ОФВ_1 \geq 7,5\%$. В результате 17% больных ответили на терапию двумя препаратами, 23% – только на лечение флутиказона пропионатом и 5% – монтелукастом. У 55% пациентов не получено ответа по выбранному критерию. Лучший ответ на терапию антагонистом лейкотриеновых рецепторов (монтелукастом) был получен у пациентов младшего возраста, с коротким стажем БА и повышенным уровнем лейкотриена Е4 в моче. Лучший ответ на ИГКС-терапию зафиксировали у детей и подростков с эозинофи-

лией крови, повышенным уровнем эозинофильного катионного белка в крови и мокроте, повышенным общим IgE сыворотки крови и низкими показателями ФВД⁴. Лейкотриены в развитии БА играют особую роль:

- ✓ усиливают секрецию слизи, подавляют ее клиренс;
- ✓ увеличивают выработку катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки;
- ✓ усиливают приток эозинофилов;
- ✓ повышают проницаемость кровеносных сосудов;
- ✓ способствуют сокращению гладких мышц бронхов, миграции клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса (активированных Т-клеток, тучных клеток, эозинофилов).

Роль лейкотриенов как медиаторов воспаления в дыхательных путях при бронхоспазме из-за нагрузки при астме подтверждается результатами исследований. Показано, что монтелукаст обладает значительным бронхопротективным эффектом в отношении снижения $ОФВ_1$ после физической нагрузки по сравнению с плацебо (рис. 1).

Согласно результатам исследований монтелукаст эффективен в лечении детей от двух до пяти лет с интермиттирующей астмой и обострениями БА, вызванными респираторными инфекциями. Препарат значительно снижает частоту обострений БА, особенно в осенне-зимний период, а также частоту приема ИГКС⁵.

Кроме того, монотерапия монтелукастом эффективна у детей с БА и аллергическим ринитом. После курсов терапии монтелукастом у детей, страдающих БА, наблюдается стойкое уменьшение симптомов астмы и аллергического ринита, что позволяет снижать дозы базисных препаратов, в том числе ИГКС.

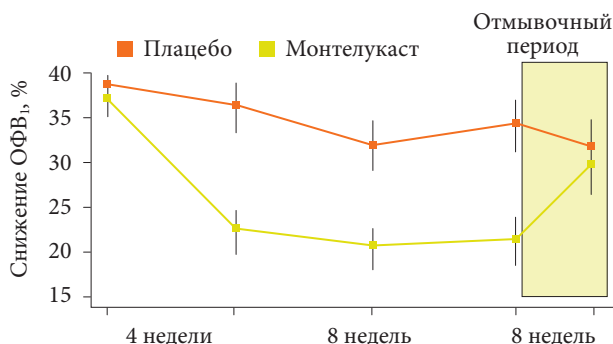


Рис. 1. Снижение $ОФВ_1$ после физической нагрузки на фоне приема монтелукаста

⁴ Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. № 2. P. 233–242.

⁵ Bisgaard H., Garsia-Garsia M., Zielen S. et al. Montelukast reduced asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.



Сателлитный симпозиум компании MSD

Исследования, проведенные в США в прошлом году, показали, что у 40% больных БА имеется ожирение. Ожирение – фактор, ответственный за неконтролируемость астмы и изменение ответа на терапию. В моче пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) отмечается повышенный уровень лейкотриенов. Ответ на терапию ИГКС снижается с повышением ИМТ, тогда как ответ на терапию монтелукастом с повышением ИМТ не меняется. Ожирение не влияет на эффективность терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в отличие от ИГКС), что обеспечивает эффективное лечение пациентов при данном фенотипе БА (рис. 2)^{6,7}.

Еще один важный фенотип БА – астма курящего человека. Лечение курящих пациентов – серьезная проблема для клинициста. Распространенность курения среди больных БА не отличается от таковой в общей популяции. Как известно, 55% подростков, страдающих БА, активно курят. Курение негативно влияет на все аспекты терапии БА: мешает достижению контроля, способствует воспалению и возникновению ГКС-резистентности (сниженный ответ на ГКС).

Существует несколько способов преодоления ГКС-резистентности у курящих пациентов с БА:

- отказ от курения;
- увеличение дозы ИГКС;
- назначение комбинированной терапии: ИГКС + ДДБА, ИГКС + антилейкотриеновые препараты, ИГКС + теофиллин.

В исследовании сравнивали действие монтелукаста и беклометазона у курящих и некурящих пациентов с легкой астмой. В течение восьми недель улучшение на фоне приема ИГКС отмечалось только у некурящих больных. Лечение монтелукас-

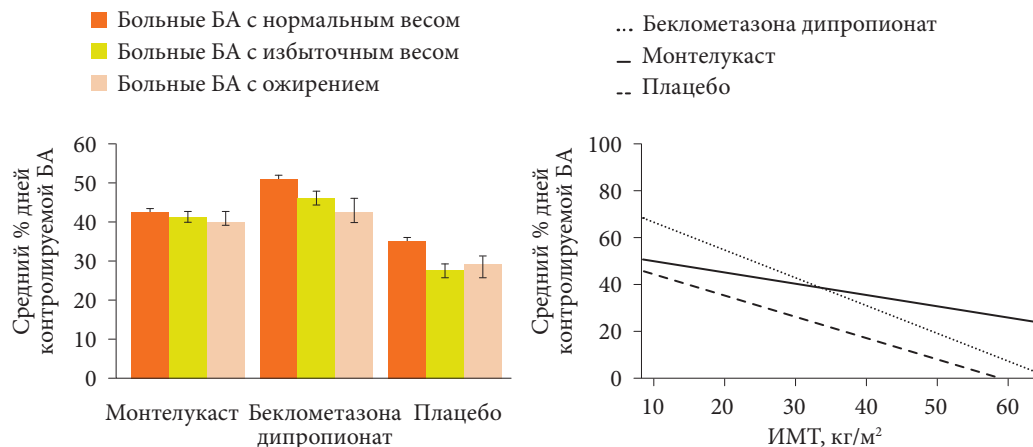


Рис. 2. Влияние ожирения на эффективность терапии

том приводило к росту ПСВ у курильщиков. Полученные данные показали, что прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов может быть методом лечения курильщиков с БА.

Докладчик рассмотрела показания к применению мометазона фуората на примере препарата Асманекс (Твистхейлер). Стартовая доза препарата у пациентов с легкой персистирующей БА, не получавших ранее терапию ИГКС, – 200–400 мкг однократно. У больных, применявших ИГКС, доза рассчитывается исходя из эквивалентных доз ИГКС.

У больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА однократная доза препарата (200–400 мкг) применяется в вечернее время, что обусловлено результатами исследования циркадных ритмов астматических проявлений, уровня кортизола и эффективности однократной вечерней дозы мометазона фуората. При назначении дозы 800 мкг препарат применяется дважды: 400 мкг утром и 400 мкг вечером.

В заключение профессор Н.М. Ненашева обратила внимание собравшихся на несколько важных моментов, которые необходимо учитывать при выборе

стратегии монотерапии БА в зависимости от ее фенотипа.

Монотерапию ИГКС назначают пациентам с высокой интенсивностью эозинофильного воспаления, при БА с высокой бронхиальной гиперреактивностью, персистирующими дневными и ночными симптомами и высокой потребностью в КДБА, а также пациентам со сниженными показателями ФВД.

Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов показана детям младшего возраста с легкой БА и аллергическим ринитом, взрослым больным БА легкой формы с доминирующим бронхоспазмом на физическую нагрузку, с коротким стажем БА, а также пациентам с повышенным уровнем лейкотриенов Е4 в моче, при вирус-индуцированных обострениях легкой астмы у детей.

Комбинированная терапия (ИГКС + монтелукаст) показана пациентам с персистирующей атопической БА и аллергическим ринитом, аспириновой БА, персистирующей БА с выраженным бронхоспазмом на физическую нагрузку, с вирус-индуцированными обострениями, а также для лечения БА у курильщиков и, возможно, у тех, кто страдает ожирением.

⁶ Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 27. № 3. P. 495–503.

⁷ Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // Eur. J. Clin. Invest. 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.



Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы»



Профессор
О.М. Курбачева

В начале своего выступления д.м.н., профессор, врач аллерголог-иммунолог Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА (Институт иммунологии ФМБА России) обозначила несколько приоритетных задач в лечении БА. По ее мнению, основная цель терапии БА – достижение и поддержание не только контроля над заболеванием, но и нормального уровня активности пациента, включая физические нагрузки. Очень важно поддерживать функции легких на нормальном или максимально приближенном к нормальному уровню, предупреждать обострения, предотвращать нежелательные эффекты противоастматических препаратов и смертность.

Вторая половина XX в. стала историческим периодом в развитии противоастматической терапии. В 1956 г. появился первый дозированный аэрозольный ингалятор Медихалер с неселективным адреномиметиком изопреналином. В 1965 г. был создан Интал (кромогликат натрия). 1969 г. ознаменовался созданием селективного бета-2-агониста сальбутамола. В 1972 г. появился первый ИГКС – беклометазола дипропионат, а в 1990 г. ДДБА – салметерол. Антилейкотриеновые препараты на фармацевтическом рынке появились в 1996 г., комбинированные препараты ИГКС + ДДБА – в 1998 г.

Новое в лечении астмы: эволюция или революция?

Сегодня существуют следующие комбинации ИГКС и ДДБА: салметерол + флутиказона пропионат, формотерол + будесонид, формотерол + беклометазона дипропионат, формотерол + мометазона фуруат. Формотерол отличается продолжительностью действия (12 часов) и быстротой наступления клинического эффекта. В различных сочетаниях эти препараты под разными торговыми названиями доступны для использования на территории нашей страны.

При назначении и терапии комбинированными препаратами применяются различные стратегии. Стратегия постоянного дозирования представляет собой лечение фиксированными дозами, определенными врачом на основании строгих критериев. При необходимости к терапии можно добавлять КДБА. Стратегия гибкого дозирования с корректировкой дозы препарата по потребности предполагает использование комбинированного препарата с быстрым наступлением клинического эффекта. В стартовой терапии использование комбинированных препаратов также допустимо. В основе комбинированной терапии лежит двойное воздействие на основные патофизиологические компоненты астмы – воспаление дыхательных путей и дисфункцию гладких мышц. С одной стороны, комбинированный препарат оказывает противовоспалительное действие, с другой – снимает спазм гладкой мускулатуры, характеризуется бронхорасширяющим действием. Синергизм бета-2-агониста и ИГКС известен давно. В присутствии бета-2-агониста для активации ГКС-рецептора требуются более низкие дозы ИГКС, противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами ИГКС. Присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность бета-рецепто-

ров на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена down-регуляции.

Новый комбинированный препарат под торговым названием Зенхейл – комбинация молекул ИГКС мометазона фуруата и селективного бета-2-адреномиметика формотерола фумарата. Мометазона фуруат – хорошо изученный ИГКС с доказанной эффективностью, имеющий высокое сродство к ГКС-рецепторам человека, формотерола фумарат – бета-2-агонист длительного действия.

Профессор О.М. Курбачева привела результаты 26-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования препарата Зенхейл с участием 781 (321 мужчина и 460 женщин) пациента с БА. Средний возраст – 42,4 года. В начале исследования среднее значение ОФВ₁ у больных составляло 73% от должного. Основными критериями эффективности терапии были показатели ОФВ₁ в течение 12 часов после назначения утренней дозы препарата в конце лечения и время до первого тяжелого обострения БА. В течение вводного периода (2–3 недели) пациенты принимали мометазона фуруат в дозе 100 мкг по две ингаляции два раза в день (суточная доза – 400 мкг).

Пациентов разделили на группы в зависимости от терапии. Пациенты первой группы (n = 191) принимали Зенхейл 100/5 мкг по две ингаляции два раза в день (400/20 мкг в сутки), пациенты второй группы (n = 192) – мометазона фуруат в дозе 100 мкг по две ингаляции два раза в день (400 мкг в сутки). Третью группу составили 202 больных, принимавших формотерола фумарат в дозе 5 мкг по две ингаляции два раза в день (20 мкг в сутки). В группу плацебо вошло 196 пациентов.

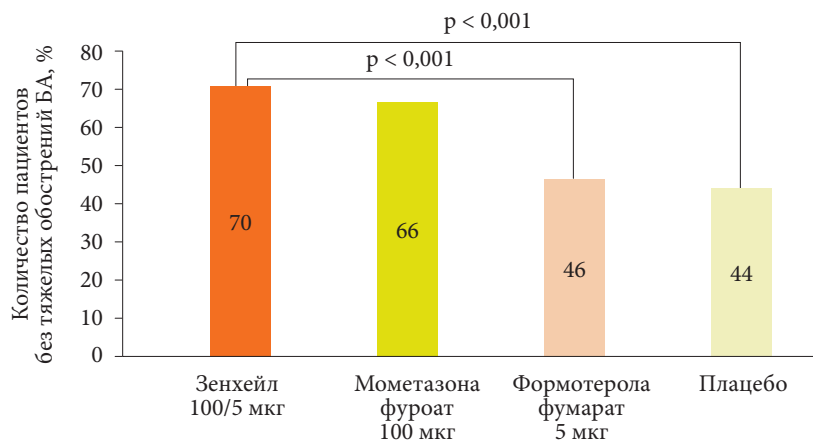


Рис. 3. Уменьшение частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы на фоне приема препарата Зенхейл в дозе 400/20 мкг/сут

Применение препарата Зенхейл в суточной дозе 400/20 мкг привело к достоверному и стойкому улучшению функции легких, уменьшению частоты тяжелых обострений БА. На 26-й неделе исследования у пациентов, получавших Зенхейл, количество тяжелых обострений оказалось статистически достоверно меньше, чем у пациентов, принимавших формотерол и плацебо ($p < 0,001$) (рис. 3).

Как показали результаты исследования, Зенхейл достоверно снижает относительное количество ночей с пробуждениями, связанными с БА, когда требуется применение КДБА⁸.

В 12-недельном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании действия высоких терапевтических доз Зенхейла у пациентов с персистирующей БА, протекавшей с обострениями, участвовали 728 пациентов (319 мужчин и 409 женщин). Средний возраст участников исследования – 47,9 года. В начале исследования среднее значение ОФВ₁ составляло 2,1 л, что соответствовало 66% от должного. Основным критерий эффективности терапии – среднее измере-

ние ОФВ₁ в течение 12 часов после назначения утренней дозы препарата в конце лечения по отношению к исходным значениям на 12-й неделе.

Пациентов разделили на группы. В первой группе ($n = 255$) проводили терапию Зенхейлом в дозе 200/5 мкг, во второй ($n = 233$) – Зенхейлом в дозе 100/5 мкг, в третьей ($n = 240$) – мометазона фуруоатом в дозе 200 мкг.

Применение препарата Зенхейл в дозе 200/5 мкг (суточная доза – 800/20 мкг) привело к достоверному улучшению функции легких, увеличению среднего минимального значения ОФВ₁ по отношению к исходному значению на 12-й неделе.

Заключение

Терапия больных БА должна быть основана на персонализированном подходе с учетом фенотипических особенностей течения заболевания. Достижение и поддержание контроля БА возможно при использовании современных фармакологических препаратов и их адекватных комбинаций. Результаты многочисленных

Результаты другого рандомизированного многоцентрового исследования в параллельных группах показали, что Зенхейл характеризуется быстрым началом действия (пять минут), статистически превосходящим таковой флутиказона пропionato/салметерола.

Высокий уровень безопасности препарата Зенхейл доказан в ходе клинических исследований с участием пациентов с БА в возрасте 12 лет и старше. Общее количество участников составило 2659 человек, 1132 из них получали Зенхейл. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме Зенхейла были дисфония, кандидоз ротовой полости и головная боль. Однако подобные явления присущи всем ингаляционным препаратам, содержащим ГКС, и частота их возникновения не отличается от таковой при применении аналогичных препаратов других групп. Зенхейл обладает быстрым действием, уменьшает частоту обострений астмы, улучшает качество жизни пациентов и контроль заболевания. Препарат безопасен и удобен для применения.

Таким образом, в арсенале врачей появилась новая эффективная комбинация препаратов, которая оказывает не только безопасное, но и быстрое действие на симптомы астмы, что особенно актуально у больных с тяжелым течением заболевания.

исследований подтверждают эффективность и хорошую переносимость комбинированных препаратов для терапии БА. Новый комбинированный препарат Зенхейл в виде дозированного ингалятора со счетчиком доз предназначен для лечения БА у пациентов в возрасте 12 лет и старше при недостаточной эффективности монотерапии ИГКС. 🌟

⁸ Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S. et al. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // Allergy Asthma Proc. 2010. Vol. 31. № 4. P. 269–279.