



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению

Д.В. БИТЕЕВА, к.м.н. О.С. ДРОБИК, д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА

Обсуждается выбор тактики лечения пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы (БА). На основании собственного клинического опыта показано, что воздействие на лейкотриеновое звено патогенеза БА путем добавления антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст натрия) к базисной терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих бета-2-агонистов (ДДБА) улучшает контроль воспаления дыхательных путей и позволяет оптимизировать клинико-функциональный контроль БА у пациентов с неконтролируемой атопической БА тяжелого течения.

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, являющееся серьезной медицинской и социальной проблемой. Болезнь поражает людей всех рас и этнических групп во всем мире, от младенчества до старости – с небольшим преобладанием в детском возрасте среди мальчиков, а после наступления половой зрелости – среди женщин. За последние десятилетия произошло драматическое увеличение распространенности атопических заболеваний, и в частности БА [1, 2]. По оценкам экспертов, сегодня во всем мире БА страдают около 300 млн человек. Рассматривая проблему БА как мультифакторную, можно выделить следующие наиболее значимые ее аспекты: гиподиагностика и позднее установление диагноза, тяжесть течения и многофакторность заболевания, что зачастую приводит

к сложностям в подборе терапии. Одним из относительно новых подходов к данному заболеванию является фенотипирование БА, в настоящее время активно развивающееся по нескольким направлениям: генетическое, биологическое и клиническое. Концепция фенотипирования рассматривает БА в качестве неоднородного заболевания – как по клиническим проявлениям, так и по ответу на терапию. Такая неоднородность позволяет разграничить различные фенотипы заболевания. Большое внимание уделяется клиническому фенотипу тяжелой БА, так как он является самостоятельным вариантом болезни, имеющим только ему свойственные черты. Несмотря на невысокую частоту в структуре БА (20% пациентов), тяжелые формы болезни представляют значительные трудности для врачей. Эта категория больных в первую очередь

составляет группу риска по неблагоприятным исходам, инвалидизации, нестабильному течению заболевания. При лечении данных пациентов от врача требуется особенно тщательный и вдумчивый подход при назначении терапии. На сегодняшний день основной целью лечения БА является достижение контроля заболевания. Считается, что БА находится под контролем, если у больного отсутствуют ночные и дневные симптомы, нет выраженных обострений, нет необходимости или снижена потребность в быстродействующих симптоматических средствах (бета-2-агонистах), сохраняется нормальная жизненная активность, в том числе физическая, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) близки к нормальным величинам [2]. К сожалению, в реальной клинической практике уровень контроля заболевания нельзя считать удовлетворительным. Так, например, почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы. Более половины пациентов имеют ограничения физической активности, более трети – пропускают занятия в школе или отсутствуют на работе, более 40% – вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострения заболевания. Причины подобной ситуации многообразны, и не последнюю роль в этом играет поздняя постановка диагноза БА, недостаточная



осведомленность врача в патогенезе заболевания и, соответственно, ошибочная тактика лечения. Достигению контроля заболевания мешает низкая образованность пациентов, отсутствие элементарных знаний о своем заболевании:

- 80% пациентов считают, что астма ограничивает их жизнь, даже не зная, что это заболевание можно контролировать и иметь хорошее качество жизни;
- 90% пациентов с БА воспринимают симптомы заболевания как обязательную, неотъемлемую часть своей жизни.

По данным крупных исследований, у 70% пациентов удается достичь полного или частичного контроля заболевания. Первым шагом в этом процессе является оценка контроля, в дальнейшем объем терапии регулярно пересматривается в зависимости от достигнутых результатов. В современных рекомендациях по лечению БА признается, что БА не является статическим состоянием и для достижения адекватного контроля требуется индивидуальная периодическая коррекция режима терапии, с учетом всех проявлений заболевания у конкретного пациента [3].

Подбор эффективной схемы лечения больных БА требует разносторонней оценки и вмешательства на уровне основных патогенетических звеньев данного заболевания. Обструкция дыхательных путей при астме и последующие симптомы в виде кашля, одышки, стеснения в груди и хрипов вызваны несколькими факторами: спазмом гладкой мускулатуры дыхательных путей и воспалением бронхов [4]. Спазм может быть тяжелым и приводить к опасному для жизни сужению и закрытию дыхательных путей, даже в отсутствие слизистого компонента. Этому может способствовать как ненормальное гладкомышечное сокращение, так и увеличение гладкомышечной массы. Воспаление дыхательных путей при астме включает слизистый, подслизистый и интерстициальный отек; клеточную инфильтрацию, особенно эозинофилами

(и в некоторых случаях нейтрофилами) и активированными лимфоцитами Т-хелперами, а также мастоцитами, которые (в отличие от мастоцитов при других эозинофильных болезнях дыхательных путей) инфильтрируют гладкомышечные пучки; увеличение секреции в дыхательных путях, включая секретированную мокроту, слущенный эпителий и внутрилюминальные эозинофилы; застой в капиллярах; гиперплазию гладких мышц; оседание избыточного коллагена, особенно непосредственно под базальной мембраной эпителия [5, 6]. Аллергическое воспаление – основное патогенетическое звено в развитии гиперреактивности бронхов, сопровождающейся бронхоспазмом, гиперсекрецией вязкой слизи и отеком слизистой оболочки бронхов в ответ на ряд неспецифических раздражающих факторов [7]. Хроническое воспаление повышает чувствительность не только к аллергенам, но и к внешним воздействиям, в том числе к вирусной инфекции и поллютантам, а это значительно повышает вероятность развития бронхиальной обструкции [8].

Основным принципом лечения БА является постоянное проведение противовоспалительной терапии, направленной на уменьшение количества хронических симптомов и предупреждение обострений заболевания. Базисная терапия у больных БА назначается с целью воздействия на аллергический воспалительный процесс в дыхательных путях для достижения контроля клинических симптомов заболевания. Выбирая терапию для лечения БА, врач должен помнить, что ответ различных пациентов на препараты контроля БА может варьировать в широких пределах.

Современная терапия БА предусматривает широкое использование в качестве базисной терапии ИГКС в различных дозах, что обеспечивает длительный контроль заболевания. ИГКС в настоящее время являются препаратами выбора для лечения среднетяжелой и тяжелой астмы. Более того, ИГКС показаны всем больным с персистирующими

симптомами заболевания, независимо от степени тяжести, так как при любой форме астмы в слизистой дыхательных путей присутствуют все элементы хронического воспаления [3]. ИГКС обладают выраженным местным противовоспалительным действием и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов. ИГКС, подавляя хроническое воспаление, не оказывают бронхолитического эффекта, однако улучшают показатели ФВД. Многофакторное противовоспалительное действие ИГКС проявляется в способности снижать или даже вовсе устранять бронхиальную гиперреактивность, восстанавливать и повышать чувствительность бета-адренорецепторов к бета-2-агонистам. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходима длительная противовоспалительная терапия с использованием достаточных доз ИГКС, применяемых как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [9].

В качестве препаратов, способствующих дополнительному противовоспалительному эффекту, рассматриваются модификаторы лейкотриенов [10]. Отметим, что во всех предыдущих версиях GINA (The Global Initiative for Asthma) этой группе препаратов отводилась своя роль. Тем не менее вплоть до последнего времени их значение не было определено окончательно. Наиболее часто эти препараты назначались при клинико-патогенетических вариантах БА с повышенной продукцией лейкотриенов (например, аспириновой, физического усилия и т.д.). Известно, что для патогенеза БА характерно множество медиаторов воспаления, однако ключевую роль при БА играют цистеиниловые лейкотриены (ЦЛ). Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии фермента липооксигеназы. Лейкотриены синтезируются различными клетками под воздействием специфических стимулов: иммуноглобулинов E и G (IgE, IgG), эндотоксинов, факторов фагоцитоза. Основное



место синтеза лейкотриенов в организме – легкие, аорта и тонкий кишечник. Наиболее интенсивно синтез лейкотриенов осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами. Роль лейкотриенов в патогенезе БА заключается в усилении секреции слизи, подавлении ее клиренса, увеличении выработки катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки. Лейкотриены усиливают приток эозинофилов, повышают проницаемость кровеносных сосудов. Они ведут к сокращению гладких мышц бронхов, способствуют миграции клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы). При этом ЦЛ обладают мощным бронхоконстрикторным действием. Эффект бронхоспазма, в отличие от вызванного гистамином, развивается медленнее, но является более продолжительным. Лейкотриены С₄, D₄ приводят к ранним изменениям и вызывают миграцию клеток в зону воспаления дыхательных путей [11, 12].

ЦЛ являются мощными хемоаттрактантами для эозинофилов, поэтому один из ключевых эффектов антагонистов лейкотриеновых рецепторов при БА связан с торможением эозинофильного воспаления [13]. Кроме того, показано, что ингибиторы синтеза лейкотриенов и антагонисты их рецепторов частично или полностью блокируют констрикторный ответ бронхов на различные триггеры [14].

В связи с вышеизложенным альтернативный метод лечения, позволяющий снизить объем гормональной терапии, воздействовать на лейкотриеновый путь воспаления, не полностью подавляющийся ИГКС, обеспечить высокую приверженность пациентов лечению и достичь стойкой и длительной ремиссии чрезвычайно актуален. Учитывая, что лейкотриены играют существенную роль в реализации аллергического воспаления бронхов, лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к уменьшению частоты и степени выраженности обострений, ла-

бильности бронхов, потребности в бета-2-адреномиметиках и снижению неспецифической гиперреактивности бронхов.

Важно, что к настоящему времени в разных странах уже проведены современные исследования, в которых эффективность добавления антилейкотриеновых препаратов к монотерапии ИГКС или комбинации «ИГКС + длительнодействующие бета-2-агонисты (ДДБА)» оценивалась в реальной клинической практике. Исследования продемонстрировали, что комбинированные методы терапии, нацеленные на двойной путь лечения воспаления дыхательных путей (включая лейкотриеновое звено), предоставляют возможность для улучшения контроля астмы и могли бы принести особую пользу пациентам с неконтролируемым и часто рецидивирующим течением заболевания.

На кафедре клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, на базе аллергологического отделения ГКБ № 52 г. Москвы была проведена работа, целью которой было оценить возможность повышения уровня контроля заболевания путем добавления антилейкотриенового препарата монтелукаста натрия (препарат Сингуляр) 10 мг к базисной терапии ИГКС/ДДБА при тяжелом неконтролируемом течении атопической БА.

В исследование было включено 25 пациентов: 12 мужчин и 13 женщин, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 42,2) с неконтролируемым тяжелым течением атопической БА (средняя продолжительность заболевания составила 11,8 лет). Все пациенты длительно (не менее 6 месяцев до начала исследования) получали высокие дозы ИГКС (не менее 500 мкг флутиказона пропионата или эквивалента ежедневно) в составе комбинации с ДДБА. Обследования в рамках исследования проводились на 1, 12 и 24-й неделе терапии. Оценка проводилась по дневникам самоконтроля пациентов, показателям пикфлоуметрии, потребнос-

ти в скоропомощных препаратах, изменению данных спирометрии, АСТ-теста (Asthma Control Test – тест по контролю астмы), уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{EX}). Безопасность терапии исследовалась путем выявления нежелательных побочных явлений с помощью свободного личного опроса пациентов.

Результаты исследования показали положительную динамику дневных симптомов БА, уменьшение потребности в скоропомощных препаратах. Прирост показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составил $19,3 \pm 2,6\%$ от исходных значений, или 218 ± 2 мл (при средних исходных значениях $57,2 \pm 3,4\%$). Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) снизилась на $9,5 \pm 1,3\%$ от исходных показателей на фоне терапии комбинацией ИГКС/ДДБА с добавлением монтелукаста (при средних исходных значениях $17,2 \pm 2,8\%$). Значимо снизился уровень NO_{EX}, составив до лечения 66,4 ppb, а после – 26,2 ppb. По результатам АСТ-теста вырос уровень контроля астмы (до лечения – 12,9 баллов, после – 18,3 балла). Клинические отчетливые облегчения дыхания отметили 86% пациентов (ухудшение состояния отмечено не было). Все пациенты, получавшие монтелукаст, отметили хорошую его переносимость и отсутствие каких-либо побочных эффектов.

На основании данных исследования можно сделать следующий вывод: использование комбинированного подхода (ИГКС/ДДБА + монтелукаст 10 мг) в терапии неконтролируемой атопической БА тяжелого течения за период 24 недели позволило значительно оптимизировать клинико-функциональный контроль заболевания, а также отчасти улучшить контроль воспаления дыхательных путей.

Таким образом, Сингуляр может быть рекомендован к применению в качестве дополнительного препарата для усиления эффективности базисного лечения неконтролируемой БА тяжелого течения. ●