

Медикаментозная терапия при бронхиальной астме

Л.В. Юдина, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. Она относится к числу наиболее распространенных заболеваний у человека (5-8% в общей популяции). На сегодняшний день в мире этой болезнью страдает около 300 млн человек, причем у большинства пациентов БА не контролируется. Распространенность данной патологии чрезвычайно варьирует в разных странах и регионах, составляя, по данным опросника для обследования респираторного здоровья Европейского Сообщества (European Community Respiratory Health Survey – ECRHS, Приложение), в различных популяциях от 2 до 25,5%. Распространенность БА зависит от ряда факторов: интенсивности экспозиции аллергенов, загрязнения окружающей среды, изменения пищевого рациона, иммунной реактивности и генетических особенностей.

Во многих странах мира статистика свидетельствует о сохраняющейся тенденции роста заболеваемости, инвалидности и смертности, обусловленных БА. Так, в Великобритании смертность за последние 20 лет повысилась в 7 раз, в Европе, Северной Америке – в 2-3 раза, в России в 80-90-е годы XX века – в 2 раза. В США ежегодно от БА погибают более 5000 человек, и летальность продолжает расти. Увеличилась также частота обращений за экстренной медицинской помощью – с 58,8 на 10 тыс. населения США в 1992 году до 70,7 в 1995. Прямые и косвенные расходы на оказание помощи больным с обострением астмы в США составляют 2 млрд долларов в год.

По официальным сведениям, распространенность заболевания в России составляет менее 1%, тогда как по данным ряда исследований, выполненных в соответствии с рекомендациями Европейского общества пульмонологов, она составляет 5% среди взрослого населения и более 7% – у детей, что в абсолютных цифрах составляет около 7 млн больных.

Официальная статистика в Украине отражает приблизительно каждого 20-го пациента с БА. Считается, что в Украине БА болеет 5% населения, т. е. 2,3 млн человек. С учетом современных стандартов лечения и цен на соответствующие лекарственные средства минимальная годовая стоимость жизненно важных препаратов, которые пациенты должны принимать, составляет 2400 грн на одного больного или 12 700 млн грн на всех пациентов.

За последние годы произошли значительные изменения в подходах к медикаментозной терапии при БА. На сегодня известно, что БА – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей независимо от тяжести патологии. Понимание этого обусловило новые подходы к лечению этого заболевания. Основной акцент делается именно на противовоспалительную терапию.

Цели лечения, которые должен ставить перед собой врач:

- достижение и поддержание контроля над симптомами;
- предотвращение обострений, потребности оказания неотложной помощи и госпитализации;
- поддержание показателей функции внешнего дыхания как можно ближе к норме;
- отсутствие ограничения физической активности, включая занятия физкультурой и спортом;
- отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений от приема лекарственных препаратов при наименьшем эффективном объеме терапии;
- предупреждение формирования необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение смерти от астмы;
- удовлетворение больных и их родственников лечением БА.

В основе симптомов БА лежит обструкция бронхиального дерева. Выделяют четыре формы обструкции дыхательных путей:

- острая – вследствие спазма гладких мышц;
- подострая – спазм и отек слизистой оболочки;
- хроническая – дискриния, отек, спазм;
- ремоделирование дыхательных путей – необратимые изменения стенки бронхов при длительном и тяжелом течении заболевания.

Первые три формы обратимы, и задача врача – остановить процесс на более ранней стадии, чтобы не допустить последней, по сути склеротической, стадии.

Медикаментозная терапия при БА включает симптоматическое лечение для оказания экстренной помощи и профилактическое, или базисное, т. е. контролирующее течение БА.

Для экстренной помощи используют ингаляционные бронхолитики короткого действия (β_2 -агонисты и М-холинолитики), теofilлин (эуфиллин), системные глюкокортикоиды. В настоящее время основой экстренной бронхолитической терапии являются β_2 -агонисты короткого действия, т. к. они позволяют быстро уменьшить бронхоспазм и выиграть время до того момента, когда начнут действовать противовоспалительные препараты.

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа представлены в гладких мышцах бронхов (количество β_2 -адренорецепторов увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов), на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в скелетных мышцах, матке и печени.

Важнейшим свойством β_2 -агонистов является их селективность в отношении β_2 -адренорецепторов. Наибольшей селективностью обладают салбутамол, фенотерол, тербуталин. Селективные β_2 -агонисты оказывают меньшее влияние на кардиальные β_2 -адренорецепторы, а следовательно, минимизируется возможность побочных эффектов (тахикардия, аритмия, тремор, гипоксемия, гипокалиемия).

Продолжительность действия β_2 -агонистов связана с размером молекулы и ее гидрофильностью или липофильностью. Связь сальметерола с рецептором является обратной, продолжительность его действия не зависит от дозы и составляет более 12 ч.

Сальметерол:

- оказывает длительный (12-часовой) бронхолитический эффект;
- обладает самой высокой селективностью к β_2 -адренорецепторам;
- оказывает противовоспалительное и мембраностабилизирующее действие;
- уменьшает отек слизистой оболочки бронхов;
- обеспечивает защиту эпителиальных клеток дыхательных путей от *Pseudomonas aeruginosa* и продуктов ее агрессии, а также от *Haemophilus influenzae*;
- улучшает мукоцилиарный клиренс;

Аллергия (греч. *αλλεργία* – реакция на чужое) – специфическое состояние организма, развивающееся при повторных воздействиях аллергена на ранее сенсибилизированный этим аллергеном организм.

Термин «аллергия» был введен венским педиатром Клементом фон Пиркетом в 1906 г. Он заметил, что у некоторых из его пациентов наблюдаемые симптомы могли быть вызваны аллергенами из окружающей среды, такими как пыль, пыльца или некоторые виды пищи. На протяжении долгого времени считалось, что гиперчувствительность развивается в связи с нарушением функции иммуноглобулинов Е, однако вскоре стало ясно, что многочисленные механизмы с участием различных химических веществ вызывают появление множества симптомов, ранее классифицированных как «аллергия». Gell и Coombs выделили 4 основных типа реакций гиперчувствительности. На сегодняшний день известно 5 типов реакций гиперчувствительности. Термин аллергия был сохранен за первым типом реакций, характеризующимся классическими эффектами, опосредованными IgE.

В основе происхождения термина «инфекция» лежит латинское слово *infectio* – загрязнение. В основном под этим термином понимают процессы проникновения в организм хозяина болезнетворных микроорганизмов и развитие в ответ на это комплекса реакций как со стороны хозяина, так и со стороны микроорганизмов. По определению И.И. Мечникова, «инфекция – есть борьба между двумя организмами».

Вместе с тем этот же термин часто употребляется в различном контексте для обозначения довольно разноплановых понятий. Иногда это может быть связано с локализацией возбудителя в тканях макроорганизма. Например, кишечная или респираторная инфекция. Этот термин часто может употребляться, как нозологическая категория (вирусные инфекции, бактериальные инфекции, прионовые инфекции и т. д.).

- не вызывает тахифилаксии;
- не приводит к уменьшению чувствительности к β -агонистам;
- продолжительность его действия не зависит от дозы.

Хотя β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их эффективность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, повышение дозы может приводить к нежелательным эффектам со стороны других органов и систем, где также локалируются β_2 -рецепторы.

Повышенная стимуляция β_2 -рецепторов сердца может обусловить ишемию миокарда, тахикардию и другие нарушения ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического артериального давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к удлинению интервала QT на ЭКГ, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетных мышц вызывает тремор (чаще отмечается у больных пожилого и старческого возраста). Более редкими и менее выраженными осложнениями являются гипокалиемия, гипоксемия и раздражительность. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Такие нежелательные эффекты возникают достаточно редко, но могут появиться при передозировке β_2 -агонистов и короткого, и длительного действия. Нежелательное действие салбутамола и фенотерола обычно максимально выражено после 20-40 вдохов (по 100 мг) через дозированный ингалятор.

Благодаря скорости наступления бронхолитического эффекта β_2 -агонисты короткого действия являются препаратами неотложной помощи для купирования симптомов заболевания. Их рекомендуется использовать при острых приступах БА, а также для профилактики астмы физического усилия и эпизодической атопической (аллергической) БА. Применяют по одной ингаляции 1-4 раза в сутки. В случаях тяжелого удушья больной может принять до 5-7 доз салбутамола с минимальным риском осложнений.

Для купирования или предупреждения эпизодов затрудненного дыхания, удушья или пароксизмального кашля у пациентов пожилого возраста применяют ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. При возникновении нежелательных эффектов (стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и т. д.) можно изменить дозу за счет комбинации с антихолинергическими препаратами, которые признаются в качестве альтернативных бронхолитиков для купирования приступов удушья у пожилых больных.

Из этой группы лекарственных средств чаще других используют



ют ипратропия бромид (среди зарегистрированных в нашей стране он содержится в комбинированном препарате ипратропия бромид/фенотерол). Механизм бронхолитического действия ипратропия бромида обусловлен блокадой мускариновых холинорецепторов, в результате чего подавляется рефлекторное сужение бронхов, вызванное раздражением ирритативных холинергических рецепторов, и ослабляется тонус блуждающего нерва. Препарат рекомендуется использовать в качестве дополнительного бронходилатирующего средства у больных, принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды в высоких дозах, преимущественно у больных пожилого, старческого и младшего возраста по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день.

Метилксантины (теофиллин, эуфиллин) менее эффективны, чем ингаляционные β_2 -агонисты, и играют вспомогательную роль в купировании приступов БА. Они назначаются либо парентерально (внутривенно вводится 5-10 мл 2,4% раствора эуфиллина), либо перорально (200-300 мг), но этот способ менее эффективен.

С учетом известных побочных эффектов (аритмогенный, гастроинтестинальный и др.) теофиллины (особенно пролонгированного действия) имеют ограниченное применение у пожилых пациентов. Их назначение оправдано в качестве вспомогательных средств при недостаточности терапии, непереносимости β_2 -агонистов, а также у больных, предпочитающих прием препаратов внутрь (при отсутствии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни).

Убирая спазм бронхов на короткое время (4-6 ч), мы достигаем улучшения состояния больного. Однако поскольку БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, непременным атрибутом лечения этого заболевания являются противовоспалительные препараты, которые используются для длительного контроля БА.

В настоящее время к препаратам первой линии для профилактической терапии больных любого возраста с БА (уровень доказательности А) относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (беклометазон дипропионат, флунизолид, флутиказон пропионат, триамцинолон ацетонид, мометазон фураат), которые рекомендуются практически для всех пациентов с БА, в т. ч. и с легкой степенью. Они являются самыми мощными противовоспалительными средствами, благодаря наличию широкого спектра действия как на клеточные, так и на гуморальные механизмы развития аллергического воспаления. Эти препараты обеспечивают следующие терапевтические эффекты:

- уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах короткого действия и др.);
- улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам (раннюю и позднюю астматическую реакцию) и неспецифическим раздражителям (физической нагрузке, холодному воздуху, поллютантам, гистамину, метахолину, аденозину, брадикинину);
- предупреждают обострение БА и снижают частоту госпитализаций пациентов;
- улучшают качество жизни больных;
- предотвращают развитие необратимых изменений (ремодулирования) дыхательных путей;
- уменьшают летальность от астмы.

По сравнению с пероральными ингаляционные глюкокортикостероиды имеют следующие преимущества, которые обуславливают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженная местная противовоспалительная активность;
- более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
- низкая биодоступность.

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами выбора для больных с персистирующей астмой любой степени тяжести.

Международные и национальные консенсусы по лечению БА рекомендуют назначать ингаляционные глюкокортикостероиды начиная с легкой персистирующей формы в дозах, которые зависят от степени заболевания, в качестве профилактической базисной терапии. Лечение ингаляционными глюкокортикостероидами необходимо начинать как можно раньше после установления диагноза БА и определения ее степени тяжести, соответственно подбирая дозы.

Существующие ингаляционные глюкокортикостероиды несколько различаются по силе действия и биодоступности после введения, однако при использовании в эквивалентных дозах их эффективность приблизительно одинакова.

Только использование комбинированной терапии (в частности Серетидом) позволяет эффективно контролировать БА. В соответствии с исследованием GOAL полный контроль — это реальная цель в лечении БА независимо от тяжести заболевания. В случае применения Серетидом контроль БА достигается значительно быстрее при использовании вдвое меньшей дозы кортикостероида, чем при монотерапии.

Не случайно в Национальный консенсус по лечению обструктивных заболеваний легких (приказ № 499 МЗ Украины от 28.10.2003) в качестве стандарта базисной терапии для каждой ступени персистирующей БА внесен именно Серетид. Существуют разные дозировки этого лекарственного средства, это позволяет подобрать индивидуальную дозу в зависимости от тяжести заболевания. Одна доза препарата Серетид Эвохалер содержит 25 мкг сальметерола и 25, 125 и 250 мкг флутиказона; Серетид Дискус — 50 мкг сальметерола и 100, 250 и 500 мкг флутиказона. Такое разнообразие дозировок позволяет подобрать препарат с таким расчетом, чтобы доза могла быть минимально возможной и одновременно позволяла эффективно контролировать симптомы астмы.

Приказом № 499 МЗ Украины рекомендовано применение следующих доз препарата Серетид в зависимости от тяжести заболевания.

Пациенты должны принимать Серетид под наблюдением врача, который оценивает их состояние и корректирует дозу. Наличие двух доставочных устройств (Серетид Эвохалер — индивидуальный дозированный аэрозоль, Серетид Дискус — порошок дозированный ингалятор) и трех дозировок позволяет подобрать индивидуальную дозу для каждого пациента. Для оптимального результата Серетид следует назначать 2 раза в день в течение 3 месяцев, даже если у пациента отсутствуют симптомы заболевания, а затем постепенно снижать дозу до минимально необходимой. Если контроль над астмой сохраняется с помощью применения самой низкой дозы Серетидом, возможен переход на прием препарата 1 раз в день.

В настоящее время акценты лечения при обострении БА сместились в сторону массивной бронхорасширяющей терапии, основу которой составляют β_2 -агонисты короткого действия и ингаляционных глюкокортикостероидов. Сегодня считается доказанным, что наиболее эффективными бронхолитиками при обострениях БА являются β_2 -агонисты короткого действия, вводимые ингаляционно через небулайзер. Традиционное лечение при обострении БА характеризуется высокой эффективностью только при легкой его степени.

Современным методом купирования тяжелого обострения астмы является небулайзерная терапия. При этом особую роль приобретают новые технологии неинвазивных аэрозольных способов быстрой доставки препаратов в дыхательные пути через небулайзеры (от лат. nebula — туман, т. е. туманообразование) — приспособления для распыления медикаментов и их доставки в дыхательные пути. Этим достигается высокая местная активность ингаляционных средств, позволяющая не только эффективно уменьшать бронхоспазм, но и в значительной степени снижать частоту системных побочных эффектов лекарственных средств.

Использование небулайзерной терапии при обострении БА позволяет местно вводить высокие дозы бронхолитиков с целью получения быстрого эффекта. Распыляемое вещество практически не всасывается в кровь и не оказывает побочных действий на другие органы и системы, как это бывает при приеме таблеток или инъекциях.

Цель небулайзерной терапии состоит в доставке терапевтической дозы препарата в аэрозольной форме непосредственно в бронхи больного и получении быстрого фармакологического ответа (5-10 мин). Применяют специальный прибор, состоящий из самого небулайзера и компрессора, создающего поток мелких частиц (2-5 мкм) со скоростью не менее 4-6 м/мин. Основными показаниями к применению небулайзеров на догоспитальном этапе лечения БА являются:

- необходимость использования препаратов в высоких дозах;
- целенаправленная доставка препарата в дыхательные пути;
- осложнение от применения лекарственных средств в обычных дозах;
- тяжесть состояния (отсутствие эффективного вдоха);
- детский возраст, особенно первые годы жизни;
- предпочтение больного.

Преимущества небулайзерной терапии:

- отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля;
- возможность использования препарата в высоких дозах и быстрого получения фармакодинамического ответа;
- непрерывная подача мелкодисперсного лекарственного аэрозоля;
- быстрое и значительное улучшение состояния вследствие эффективного поступления в бронхи лекарственного вещества;
- техническая простота ингаляции.

Препараты для небулайзерной терапии выпускаются в специальных контейнерах-небулах. В Украине зарегистрирован Вентолин Небулы (1 доза препарата содержит 2,5 мг сальбутамола) и Фликсотид Небулы (1 доза препарата содержит 2,0 мг флутиказона).

Небулайзерная терапия при тяжелом обострении БА — достойная альтернатива парентеральной. Рекомендуется следующая схема лечения: в первый час проводят три ингаляции сальбутамола (Вентолина) по 2,5 мг каждые 20 мин, затем их повторяют через каждый час до значимого улучшения состояния (до достижения пиковой скорости выдоха 60-75% от должной или наилучшей для больного).

Фликсотид через небулайзер назначается после ингаляции бронхолитика 1-2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Комбинированная терапия бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикостероидами высокоэффективна при тяжелых обострениях как у больных со среднетяжелым, так и тяжелым течением БА.

По мнению ведущих экспертов, внедрение ингаляционных глюкокортикостероидов в клиническую практику стало революционным событием в терапии БА. Однако почти у 4-5% всех пациентов с БА отмечается плохой ответ на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, и контроль БА у них достигается только при использовании системных глюкокортикостероидов. Несмотря на то что эти препараты высокоэффективны, риск развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений очень высок, поэтому всегда надо стремиться к полной отмене или максимальному снижению дозы глюкокортикостероидов для системного применения.

Проведенные исследования показали, что современные ингаляционные глюкокортикостероиды в высоких дозах позволяют значительно снизить дозы препаратов этой группы для системного введения у больных с тяжелой стероидозависимой БА. Снижение дозы системных глюкокортикостероидов мы проводим следующим образом. Прилагаем все усилия, чтобы после достижения контроля БА больные, принимающие системные глюкокортикостероиды в поддерживающих дозах, получали минимально необходимую дозу. Для этого мы назначаем максимальную дозу препарата — 800-1000 мкг — и наблюдаем 7-14 дней. При улучшении состояния или сохранении контроля БА делаем попытку уменьшить прием системных глюкокортикостероидов на 1/2-1 таблетку. Через 1 месяц при сохраняющемся контроле БА вновь снижаем дозу на 1/2-1 таблетку. Если больному удается обойтись без применения системных глюкокортикостероидов, рекомендуем принимать ингаляционные все в той же максимальной дозе 3 месяца. При ухудшении состояния возвращаемся к предыдущей дозе системных глюкокортикостероидов. Если же пациент, применяя ингаляционный препарат в максимально адекватной дозе, чувствует себя хорошо, каждые 3 месяца дозу снижаем до минимально возможной.

В заключение выделим ключевые положения в медикаментозной терапии при БА.

- Астма — двухкомпонентное заболевание и обусловлена как воспалением дыхательных путей (отек, повреждение эпителия, инфильтрация клетками воспаления, утолщение базальной мембраны), так и дисфункцией дыхательных мышц (бронхоконстрикция, гиперреактивность бронхов).
- Наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, используемыми при БА, являются глюкокортикостероиды. Основную роль при длительном лечении БА играют ингаляционные глюкокортикостероиды, имеющие несравненно более безопасный клинический профиль, т. е. обуславливающие значительно меньшее число побочных эффектов.
- Наиболее эффективными бронхолитиками являются ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, которые применяются по требованию, и β_2 -агонисты длительного действия, применяемые для базисной, профилактической терапии.
- Добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в низких дозах обеспечивает более эффективный контроль БА, чем монотерапия более высокими дозами ингаляционных препаратов.
- Комбинация β_2 -агонистов длительного действия и ингаляционных глюкокортикостероидов (Серетид) у больных с персистирующей астмой любой степени тяжести является новым золотым стандартом терапии. Она позволяет удерживать полный контроль БА, и при правильном подходе к лечению жизнь пациента может отличаться от жизни обычного человека всего двумя вдохами Серетидом.
- Больные с гормонозависимой астмой должны получать максимально эффективную дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, чтобы уменьшить прием препаратов системного действия до минимально необходимой дозы.
- При лечении тяжелого обострения БА достойной альтернативой системным бронхолитикам и глюкокортикостероидам является небулайзерная терапия (Вентолин Небулы, Фликсотид Небулы).
- Лечение нужно выбирать исходя из тяжести течения БА, доступности противоастматических препаратов, особенностей системы здравоохранения и индивидуальных условий жизни больного.

Список литературы находится в редакции.