

Ночная бронхиальная астма: есть ли такая клиническая форма?



Э.М. Ходош

Этот вопрос для пульмонолога, аллерголога и терапевта может показаться абсурдным, так как любой приступ удушья у пациента с бронхиальной астмой (БА) индивидуален. Гораздо больший интерес специалистов вызывают другие вопросы: имеется ли такая форма БА, которая протекает с преобладающей и отчетливой ночной симптоматикой? Какое патоморфологическое и функциональное содержание скрывается в ночной форме БА? И наконец, имеются ли патогенетические обоснования, определяющие конкретное лечение такого течения БА?

терапевтического вмешательства с увеличением активности проводимой терапии.

Предупреждение ночных обострений БА связано с оптимальной противовоспалительной терапией на протяжении суток [2]. В британском руководстве по диагностике, профилактике и лечению БА указывалась необходимость обеспечения контроля тяжести дневных и ночных симптомов, а также достижения минимальной хронической симптоматики, в том числе и ночной [3].

К сожалению, ночная БА может быть резистентной к традиционной базисной противовоспалительной терапии, а ночное ухудшение дыхания в некоторых случаях ассоциируется с ответной реакцией организма на повышение дозы β_2 -агонистов. В то же время бронхоконстрикция всегда быстро купируется применением бронходилататора [4].

Оптимальная терапия БА в каждой стране должна проводиться согласно требованиям международных консенсусов, которые предусматривают применение таких групп препаратов, как:

- селективные короткодействующие β_2 -агонисты — используются по требованию для купирования острого приступа (независимо от времени суток);

- β_2 -агонисты пролонгированного действия — применяются регулярно и продолжительно при среднетяжелом и тяжелом течении БА на фоне обязательной базисной терапии ингаляционными кортикостероидами;

- теофиллины медленного высвобождения, обладающие пролонгированным эффектом с хорошими возможностями по предупреждению ночной симптоматики;

- ингаляционные кортикостероиды — применяются регулярно (ежедневный двукратный прием через каждые 12 ч) при БА любой тяжести, персистирующей не менее года.

Объем терапии можно уменьшить при достижении контроля над БА и поддержании его на протяжении 3 мес (GINA). Прекращение поддерживающей терапии возможно в случае сохранения контроля над БА при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и при отсутствии рецидивов в течение года.

Представляет интерес раскрытие связи иммуноглобулинов E (IgE), участвующих в аллергической реакции, с другими медиаторами и биогенными аминами. Так, выявлено, что акрофаза IgE-антител приходится на период с 5:00 до 6:00, то есть именно в ранние утренние часы происходит активация и высвобождение медиаторов воспаления (IgE и гистамина), индуцирующих астмогенный эффект.

Четкое выполнение консенсусов невозможно как по объективным причинам (из-за противоречий и условностей, содержащихся в самих документах), так и вследствие субъективных факторов, связанных с врачами, больными и социальным обеспечением. Современные директивы не учитывают особенностей отдельного больного (например, как он реагирует на лечение и побочные эффекты); наличие лекарств и их стоимость в отдельных

странах, что тесно связано с возможностью и длительностью контроля [5].

Для обеспечения беспрепятственного ночного сна при БА в соответствии с руководством GINA (2007) схема лечения должна включать:

- эквивалентную дозу ингаляционного кортикостероида (наиболее важный терапевтический шаг) с короткодействующим β_2 -агонистом по необходимости (2-я ступень), то есть у больных с персистирующими симптомами БА, ранее не получавших поддерживающей терапии, следует начинать со 2-й ступени, а в случае чрезвычайно выраженных симптомов — с 3-й;

- β_2 -агонист длительного действия — если не достигнут оптимальный контроль при сохранении низких доз ингаляционных доз кортикостероидов (3-я ступень);

- теофиллины пролонгированного действия назначаются с 3-й ступени в случае недостаточной эффективности терапии на первых двух ступенях с обязательным контролем их сывороточного уровня.

Фармакологическое действие теофиллинов характеризуется ингибированием фосфодиэстеразы, что увеличивает накопление в тканях циклического аденозинмонофосфата. Последний уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры бронхов, сосудов головного мозга, кожи и почек, а также угнетает агрегацию тромбоцитов и обладает стимулирующим действием на дыхательный центр. При приеме внутрь теофиллины хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация препарата достигается через 0,5–2 ч. При терапевтических уровнях концентраций в плазме здоровых людей теофиллины на 60% находятся в свободной форме. Общий клиренс при внутривенной инфузии составляет 63,4 мл/мин при периоде полувыведения 6,7 ч. Существенных отличий в периоде полувыведения при пероральном и внутривенном введении теофиллинов не выявлено (соответственно 6,6 и 6,1 ч).

Следует также отметить, что метаболизм теофиллинов подвержен циркадным изменениям, и назначение суточной дозы в вечернее время создает наибольшую концентрацию в плазме в ранние утренние часы, когда риск возникновения затруднения дыхания наиболее высок. При назначении препарата с традиционным 2-кратным приемом (ретардные 12-часовые формы) больным БА отмечено недостаточное контролирование бронхиальной обструкции в утренние часы, так как ночью ухудшается всасывание теофиллинов и создается более низкая концентрация, чем в дневные часы, особенно у лиц пожилого возраста. В исследовании F. Govard (1986) препарат назначался 1 р/сут в вечернее время в максимальной суточной дозе, что не вызвало увеличения частоты побочных эффектов. Такой режим дозирования оказался наиболее оптимальным у больных с ночной БА.

Применяются и другие терапевтические подходы к лечению ночной БА.

- Использование комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и пролонгированного β_2 -агониста в одной лекарственной форме. Такая комбинация с фармакокинетической и терапевтической точек зрения является более эффективной, чем использование этих компонентов в отдельности, благодаря эквивалентному и одновременному распределению (экспрессии) двух лекарственных продуктов на рецепторах клеток.

- Лечение ночных приступов БА системными глюкокортикостероидами [6].

- При лечении БА ингаляционными кортикостероидами с целью профилактики ночной симптоматики суточную дозу ингаляционного препарата можно принимать в 15:00 до еды. При наличии побочных эффектов рекомендуется двукратный прием в различное время дня [7].

- Назначение теофиллина медленного высвобождения на ночь. Контроль в дневные часы достигается двукратным приемом комбинации ингаляционного кортикостероида с β_2 -агонистом длительного действия [8].

Таким образом, ночная БА может быть определена как довольно частое, сложное клиничко-морфологическое и патофизиологическое состояние, в основе которого лежит гиперчувствительность бронхов. Это обусловлено различными механизмами, включающими как повышение активности физиологических циркадных ритмов (ритмические изменения просвета дыхательных путей, изменение симпатической, парасимпатической, неадренергической холинергической иннервации), так и снижение уровня циркулирующих кортизола и адреналина, обладающих бронходилатирующим и противовоспалительным действием. Нарушение функционирования в данной системе ведет к повышению проницаемости капилляров, развитию отека слизистой оболочки дыхательных путей, спазму гладкой мускулатуры бронхов, и как результат — бронхиальной обструкции в ночное время [9].

В заключение следует отметить, что выявленные провоцирующие и предрасполагающие факторы ночной БА подвергаются частому пересмотру, и подход к ним может быть весьма неоднозначен.

Литература

1. Martin M.E. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143:351.
2. Бэрнс П., Голфри С. (P.J. Barnes, S. Godfrey) Бронхиальная астма. Пер. с англ. М.: «БИНОМ-Пресс», 2003. — 128 с.
3. National Asthma Education and Prevention. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report 2007 // NIH Publication No. 07-4051.
4. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Терапия обострения бронхиальной астмы // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 46-49.
5. Ходош Э.М. Бронхиальная астма: новый диалог врача и больного. — Х.: Майдан, 2008. — 50 с.
6. Beam W.R. et al. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1524-1530.
7. Pincus D.J. et al. Further studies on the chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 771-774.
8. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Полянская М.А., Туманов А.Н., Игнатова В.И., Гуменюк Г.Л. Синдром обструктивного сонного апноэ. — К., Прент-Экспресс, 2003. — 239 с.
9. Бабак С.Л., Чучалин А.Г. Ночная астма // Рус. мед. журн. — 1998. — № 17. — С. 1-13.