

Мы продолжаем интерактивную рубрику «Бронхиальная астма: вопросы и ответы» и прежде всего хотим поблагодарить читателей, которые откликнулись на наше предложение и прислали интересные их вопросы по патогенезу, диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) ведущим пульмонологом и аллергологом нашей страны. Ответы на некоторые из них мы представляем сегодня вашему вниманию.

Что такое астма физического усилия? Какова тактика ведения пациентов с этой формой заболевания?

Светлана Николаевна Недельская, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета:



— Термин «астма физического напряжения», или «астма физического усилия» (в англоязычной литературе — exercise-induced asthma), используется для обозначения острого бронхоспазма, который развивается во время или чаще непосредственно после физической нагрузки и, как правило, проходит произвольно. Раньше некоторые авторы высказывали мнение о существовании астмы физического напряжения как самостоятельного клинико-патогенетического варианта БА, то есть они предполагали, что у части пациентов заболевание развивается в результате физической нагрузки. Однако уже достаточно давно такая точка зрения признана неверной, поскольку физическая нагрузка является лишь триггером обострения, причем у большинства пациентов не единственным, но никак не этиологическим фактором хронического воспалительного процесса, лежащего в основе развития БА. Поэтому в настоящее время более корректным считается термин «бронхоконстрикция, спровоцированная физическим усилением» (exercise-induced bronchoconstriction, EIB), использовать который рекомендуется и в руководстве GINA.

Степень выраженности бронхиальной гиперреактивности на физическую нагрузку отличается у разных пациентов с БА, однако у подавляющего большинства из них нагрузка провоцирует приступы. Так, по данным литературы, симптомы БА, спровоцированные физической нагрузкой, отмечаются у 40–90% больных БА (E.R. McFadden, I.A. Gilbert, 1994). Поэтому с принципами ведения пациентов с EIB должны быть знакомы все врачи, занимающиеся лечением БА.

Симптомы EIB схожи с таковыми при приступах БА, вызванных другими триггерами (одышка, кашель, свистящее дыхание, ощущение сдавления в груди), и развиваются, как правило, через 5–10 мин после завершения физической нагрузки, реже — во время нее. Эти симптомы исчезают обычно в течение часа. Вероятность EIB значительно выше при низкой температуре и низкой влажности воздуха, при беге она развивается значительно чаще, чем, например, при плавании.

Если описанные выше симптомы развиваются не только во время или после физической нагрузки, но и под действием других провоцирующих факторов, то диагноз БА устанавливают как обычно — на основании анамнеза, физикального обследования и данных спирометрии.

Если же приступы вызываются только физической нагрузкой, то в пользу диагноза БА могут свидетельствовать быстрое улучшение состояния пациента после применения β_2 -агонистов короткого действия и возможность предупреждения симптомов EIB с помощью этих препаратов. Для диагностики EIB у этой категории больных недостаточно только клинических данных, указывающих на непереносимость физических нагрузок, так как дискомфорт в груди и некоторые другие симптомы могут

быть проявлением гипервентиляции, а не бронхообструкции. Верифицировать диагноз БА в данной клинической ситуации позволяют нагрузочные тесты (на велоэргометре, тредмиле, свободный бег по горизонтальной поверхности в течение 6–8 мин) с последующим исследованием функции внешнего дыхания. Общим условием для проведения нагрузочных тестов является дыхание через рот, для чего используют зажим на нос. EIB после пробы с физической нагрузкой обычно ощущается пациентом как удушье и легко регистрируется с помощью функциональных легочных тестов; для диагностики EIB можно использовать снижение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁, специфичность 100%) и пиковой скорости выдоха (ПСВ, специфичность 96,7%).

Патогенез EIB еще не до конца изучен. Определенную роль в развитии бронхообструкции после физической нагрузки отводят охлаждению слизистой оболочки дыхательных путей вследствие гипервентиляции (так называемая респираторная потеря тепла). Охлаждение приводит к дегрануляции тучных клеток, высвобождению медиаторов анафилаксии и спазму гладкой мускулатуры бронхов. Высушивание слизистой оболочки дыхательных путей за счет респираторной потери воды приводит к повышению осмолярности на ее поверхности, что также способствует дегрануляции тучных клеток и раздражению ирритантных рецепторов с последующим развитием бронхоконстрикции. Как показали экспериментальные работы, более высокая температура воздуха и его увлажнение могут снижать риск EIB. Доказано участие лейкотриеновых механизмов в развитии EIB (P.M. Wagne, 2000). Японские ученые также показали, что у пациентов с EIB имеет место несоответствие между концентрацией адреналина во время физической нагрузки и количеством рецепторов этого медиатора (T. Kubota et al., 2000).

Предупреждение EIB у больных БА — важная задача, поскольку сниженная толерантность к физической нагрузке нередко приводит к потере работоспособности, ранней инвалидизации и существенному снижению качества жизни пациентов. Основной группой препаратов для базисной терапии БА являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС), однако в отношении профилактики EIB они эффективны только при условии длительной непрерывной терапии (и то не у всех пациентов). Однократное применение ИКС непосредственно перед физической нагрузкой не предотвращает развитие удушья. Даже при достижении хорошего контроля БА на фоне длительной базисной терапии ИКС приблизительно у половины больных сохраняются симптомы EIB (H. Milgrom et al., 1999). Для профилактики EIB необходимо назначение значительно больших доз ИКС, чем для достижения контроля над БА (S. Pedersen et al., 1995). В исследовании H.J. Waalkens et al. (1993) у 59% больных, длительно (в течение 22 мес) получавших будесонид и сальбутамол, сохранялись признаки EIB.

Пациентам с БА, у которых сохраняются симптомы EIB, несмотря на адекватную базисную терапию и достигнутый контроль над хроническим воспалением, рекомендуют применять β_2 -агонисты (короткого или длительного действия), холинолитики, стабилизаторы мембран тучных клеток или модификаторы лейкотриенов перед физической нагрузкой (за 15 мин — 2 ч в зависимости от препарата). У большинства больных БА эффективно предупреждают приступы EIB β_2 -агонисты короткого действия, однако их применение сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, для эффективной

профилактики бронхоспазма необходима правильная техника ингаляции, которая отмечается лишь у незначительного количества пациентов и очень редко у детей. Во-вторых, их действие непродолжительно, поэтому в случае неоднократных физических нагрузок в течение дня взрослым пациентам, а также большинству детей, которые активны большую часть дня, необходимы повторные ингаляции. Профилактический эффект β_2 -агонистов длительного действия сохраняется дольше, например для 50 мкг сальметерола — около 9 ч, однако при продолжительном ежедневном приеме этих препаратов появляется тенденция к сокращению длительности профилактического эффекта (K.V. Blake et al., 1999).

Альтернативой β_2 -агонистам в профилактике EIB являются модификаторы лейкотриенов, в частности антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛР) монтелукаст. Такое показание для применения монтелукаста было зарегистрировано FDA в апреле 2007 г. Основными преимуществами данного препарата по сравнению с β_2 -агонистами являются однократный прием в сутки (независимо от частоты физической нагрузки в течение дня), пероральное применение и более низкий риск развития нежелательных реакций. Применять монтелукаст в дозе 10 мг (1 табл.) следует за 2 ч до нагрузки.

Эффективность монтелукаста в предупреждении EIB была показана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании J.A. Leff et al. (1998) монтелукаст назначали пациентам с БА в возрасте 15–45 лет с длительностью заболевания более года и снижением ОФV₁ более чем на 20% при выполнении теста с физической нагрузкой или после пробы с метахолином, которые до включения в исследование принимали только ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Длительность периода наблюдения составила 12 нед. В группе монтелукаста контроль БА улучшился у 73% пациентов, в то время как в группе плацебо только у 44,4% (p=0,009; NNT=3,4). Через 12 нед значительно меньшее количество пациентов в группе монтелукаста нуждалось в приеме β_2 -агонистов короткого действия для купирования симптомов EIB — 14,3 vs 36% в группе плацебо (p=0,05; NNT=4,5). Частота нежелательных реакций и досрочного выбывания пациентов из исследования в группе монтелукаста была сравнима с группой плацебо. Это исследование также показало, что профилактический эффект монтелукаста сохраняется в течение длительного времени без развития тахифилаксии.

В многоцентровом исследовании J.M. Edelman et al. (2000) монтелукаст (10 мг 1 раз в сутки) в качестве средства профилактики EIB у взрослых пациентов с БА сравнивали с сальметеролом 50 мкг, который применялся ингаляционно 2 раза в сутки. Длительность периода наблюдения составила 8 нед. Как показали результаты исследования функции внешнего дыхания, профилактический эффект монтелукаста сохранялся в течение 8 нед, в то время как эффективность сальметерола постепенно снижалась. Если на третий день после начала приема препаратов снижение ОФV₁ после физической нагрузки было сопоставимым в обеих группах, то уже через 8 нед разница между группами была статистически высокодостоверной в пользу монтелукаста (p=0,002). На восьмой неделе исследования снижение ОФV₁ менее чем на 20% было отмечено у 67% пациентов группы монтелукаста и только у 46% больных из группы сальметерола. Это исследование подтвердило отсутствие развития толерантности к монтелукасту при длительном применении в отличие от сальметерола, эффективность которого со временем существенно снижается.

Пожоие результаты были продемонстрированы и другими авторами (J. Hansen-Flascen, H. Schotland, 1998; C. Villaran et al., 1999 и др.).

Если пациенту монтелукаст назначен в качестве средства базисной терапии БА

или аллергического ринита, то дополнительный прием этого препарата для профилактики EIB не требуется.

Пациентам с БА во время физических упражнений с целью профилактики EIB рекомендуют дышать только через нос. Полезными являются программы физической реабилитации. Плавание для больных БА более предпочтительно, чем другие виды спорта.

Сопоставимы ли по эффективности модификаторы лейкотриенов с ИКС при легкой БА у детей?

Елена Николаевна Охотникова, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика:



— В основе этиопатогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление, поэтому краеугольным камнем терапии этого заболевания являются противовоспалительные средства и прежде всего ИКС, которые рекомендованы в качестве препаратов первой линии начиная с легкой степени персистирующей БА. Однако при применении ИКС врачам приходится сталкиваться с целым рядом проблем, среди которых неумение пациентов правильно использовать ингаляционные препараты, сложности в овладении техникой ингаляции, развитие системных эффектов при использовании ИКС в дозах, превышающих 1500 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат, отказ больных или их родителей от использования любых гормональных средств из-за стероидофобии, не всегда высокий комплаенс и др.

Перечисленных недостатков лишены антагонисты лейкотриеновых рецепторов, которые также являются противовоспалительными препаратами и рекомендуются в современных руководствах (GINA, PRACTALL) в качестве альтернативы ИКС при легкой БА у детей. Пероральный и однократный прием АЛР, в частности монтелукаста, позволяет существенно повысить приверженность пациентов к лечению, а также устраняет проблему снижения эффективности терапии вследствие неправильного применения препарата. Для пациентов (или их родителей) со стероидофобией, которые категорически отказываются от применения ИКС, несмотря на разъяснения врача, АЛР являются альтернативой ИКС в достижении контроля над заболеванием. Но сопоставимы ли по эффективности АЛР и ИКС при легкой БА у детей?

Ответ на этот вопрос получен в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Рассмотрим некоторые из них. В исследовании V. Kumar et al. (2007) монтелукаст (5 мг 1 раз в сутки перорально) сравнивали с низкими дозами ингаляционного будесонида (400 мкг в сутки в два приема), которые назначали в виде монотерапии пациентам в возрасте 5–15 лет с недавно установленным диагнозом легкой персистирующей БА. Показатели ОФV₁ через 12 нед терапии были сопоставимы в обеих группах (75 и 76,7% соответственно; p=0,44), как и другие показатели функции внешнего дыхания и потребность в скорпомощных препаратах. Авторы сделали вывод, что у данной категории больных монтелукаст не уступает по эффективности ингаляционному будесониду.

M.L. Garcia-Garcia et al. (2005) сравнивали монтелукаст (5 мг 1 раз в сутки перорально) с флутиказоном (100 мкг 2 раза в сутки) у пациентов в возрасте 6–14 лет с легкой БА (многоцентровое 12-недельное исследование MOSAIC; n=994). Среднее относительное количество дней без симптомов БА и применения скорпомощных препаратов за период исследования составило 84% в группе монтелукаста и 86,7% в группе флутиказона. Это позволило авторам сделать вывод о том, что монтелукаст не уступает

по влиянию на первичную конечную точку флютиказону, хотя по некоторым вторичным конечным точкам флютиказон превосходил его по эффективности.

В исследовании S.J. Szeffler et al. (2007) сравнивали эффективность и безопасность ингаляции суспензии будесонида 0,5 мг 1 раз в сутки и перорального приема монтелукаста 4-5 мг 1 раз в сутки у детей 2-8 лет с легкой персистирующей БА или рецидивирующим свистящим дыханием с удлиненным выдохом. Длительность периода наблюдения составила 52 нед. Статистически значимые различия между группами по первичной конечной точке (необходимость в усилении терапии в течение 52 нед наблюдения), а также по такой вторичной конечной точке, как время до первого тяжелого обострения, не были установлены. Несколько чаще в группе монтелукаста возникала необходимость в назначении пероральных кортикостероидов (32 vs 25,5%). Авторы пришли к заключению, что оба режима терапии обеспечивают приемлемый контроль БА, хотя по некоторым показателям ингаляция суспензии будесонида превосходит монтелукаст.

В работе I. Stelmach et al. (2005) было показано, что применение монтелукаста и высоких доз (800 мкг) ингаляционного будесонида в течение 6 месяцев приводит к существенному снижению сывороточного уровня IgE, который играет ключевую роль в аллергических иммунных реакциях и снижение которого является одной из важных целей в лечении атопической БА. В то же время низкие дозы ИКС (400 мкг) не оказывали достоверного влияния на уровень общего и специфических IgE в сыворотке крови. Динамика показателя ОФV₁ и выраженности симптомов была сопоставима во всех группах.

Сравнению долгосрочного эффекта монтелукаста и ингаляционного беклометазона у взрослых и детей старше 6 лет с БА посвящено открытое исследование В. Williams et al. (2001). Улучшение параметров контроля БА отмечено в обеих группах, при этом при применении монтелукаста не развивалась тахифилаксия, в то время как эффективность беклометазона, оцениваемая по показателю ОФV₁, у взрослых пациентов с БА постепенно снижалась к концу периода наблюдения.

Приведенные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности монтелукаста и ИКС при легкой БА у детей. Однако монтелукаст при этом имеет ряд преимуществ, среди которых удобство и легкость применения, что не может не отражаться на приверженности пациентов к лечению. J.F. Maspero et al. (2001) сравнивали монтелукаст (1 раз в сутки) с ингаляционным беклометазоном (100 мкг 3 раза в сутки) у детей 6-11 лет с БА в том числе по таким показателям, как удовлетворенность терапией и комплаенс. Дети и их родители отметили достоверно большую удовлетворенность терапией монтелукастом по сравнению с применением беклометазона ($p=0,001$ и $p<0,05$ соответственно). По мнению родителей, прием монтелукаста был более удобным ($p<0,001$) и менее сложным ($p=0,005$), этот препарат использовали в соответствии с инструкцией в течение более продолжительного времени по сравнению с беклометазоном ($p=0,006$). Частота назначения пероральных кортикостероидов статистически не отличалась в группах монтелукаста (13%) и беклометазона (17%). Приверженность к лечению в группе монтелукаста была выше, чем в группе беклометазона; высокий комплаенс отмечен у 82 и 45% пациентов соответственно. По другим показателям группы были сопоставимы. По мнению исследователей, монтелукаст является безопасным и эффективным средством для лечения БА, обеспечивающим по сравнению с ИКС более высокую приверженность пациентов к лечению.

Существуют ли отличия между монтелукастом и ИКС по безопасности?

— В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании S. Pedersen et al. (2007)

проводилось сравнение влияния непродолжительной терапии монтелукастом (5 мг 1 раз в сутки перорально), будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки в виде сухопорошкового ингалятора) и плацебо на рост детей с БА в период препубертата (6-12 лет). Средняя скорость роста голени детей на фоне трехнедельной терапии монтелукастом и плацебо была сопоставима, в то время как в группе будесонида она была достоверно медленней по сравнению с плацебо ($p=0,002$).

В исследовании A.V. Becker et al. (2006) сравнивали влияние длительной терапии монтелукастом 5 мг 1 раз в сутки, беклометазоном 200 мкг 2 раза в сутки и плацебо на линейный рост детей с БА в препубертате (6,4-9,4 лет). Скорость роста в течение 56 нед наблюдения была сопоставима в группах монтелукаста и плацебо (разница не превышала 0,03 см в год), в то

время как рост детей из группы беклометазона был более медленным по сравнению с плацебо (на 0,78 см в год) и с монтелукастом (на 0,81 см в год) ($p<0,001$ для обоих). Пациенты в группе плацебо по сравнению с группами монтелукаста и беклометазона чаще использовали β_2 -агонисты (14,58; 10,55 и 6,65%) и пероральные кортикостероиды (34,7; 25,0 и 23,5% соответственно). Дисбаланс показателей метаболизма костной ткани был отмечен в группе беклометазона, но не в группе монтелукаста.

Результаты этого и приведенных выше исследований убедительно демонстрируют, что монтелукаст не уступает по эффективности ИКС при легкой БА, но при этом является более удобным и безопасным средством лечения.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Уважаемые коллеги!
 Вопросы, которые вы хотели бы задать ведущим специалистам, присылайте по адресу:
 03151, Украина, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1, 6 этаж
 Редакция тематических номеров, офис 608.
 или на электронную почту:
zu@health-ua.com
 В письме сделайте, пожалуйста, пометку «Вопрос в рубрику «Бронхиальная астма: вопросы и ответы» и по возможности укажите, кому из специалистов адресован ваш вопрос.

СИНГУЛЯР® — доказанная защита в течение всего сезона простуд (от осени до весны)

СИНГУЛЯР® доказанная защита в течение всего сезона простуд (от осени до весны) по сравнению с плацебо (P=0,017)**

Адаптировано из Bogaard et al.
 — Плацебо
 — СИНГУЛЯР® 4 или 5 мг в день

СИНГУЛЯР® значительно снижает частоту обострений астмы, вызванных простудными заболеваниями у детей (1,60/год vs 2,34/год, P<0,001 vs плацебо)

Отчет педиатрического консенсуса PRACTALL | **Данные подтверждают возможность применения монтелукаста в качестве начальной базисной терапии легкой астмы у детей**

Показания для детей от 2 до 14 лет
СИНГУЛЯР® является альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов у пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не имеющих за последнее время серьезных приступов, потребовавших применения пероральных кортикостероидов, а также для тех пациентов, которые не могут пользоваться ингаляционными кортикостероидами.

MSD
 Представительство «Мерк (Шарп и Доум) Идея, инк.» в Украине
 01030, Киев, ул. Пирогова, 4/26, 5-й этаж. Тел.: (044) 246-57-65.
 Авторские права компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA, 2006. Все права защищены.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР
 (монтелукаст натрия, MSD)
 Под контролем