

# Эффективный контроль бронхиальной астмы: недостижимая цель или реальный результат?

**30-31 марта в г. Виннице состоялась научно-практическая конференция «Терапия-2011: достижения и перспективы», в ходе которой много внимания было уделено вопросам диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы. Ведущие специалисты в этой области представили несколько докладов, посвященных актуальным проблемам, связанным с достижением контроля бронхиальной астмы (БА).**

Патогенетические механизмы БА, ее клинические фенотипы и современное понимание контроля заболевания стали темой доклада члена-корреспондента НАМН Украины, заведующей кафедрой факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Алексеевны Перцевой.



— Сегодня диагноз БА установлен приблизительно у 300 млн человек во всем мире. Постоянная тенденция к росту заболеваемости БА обуславливает необходимость дальнейшего поиска возможностей борьбы с этим заболеванием и изучения влияния

разных методов лечения на качество и продолжительность жизни пациентов данной категории.

Специалисты многих стран сегодня широко обсуждают такие аспекты проблемы БА, как астма у пожилых пациентов, возможность достижения контроля заболевания в реальной клинической практике, а также выявляемость астмы. Последняя проблема особенно актуальна для нашей страны.

Широкое обсуждение возможностей повышения эффективности лечения БА у пожилых пациентов обусловлено мировыми демографическими тенденциями (увеличение средней продолжительности жизни и относительного количества пожилых лиц в популяции), а также повышением уровня заболеваемости БА в возрастной категории 65-75 лет. БА у пациентов пожилого возраста характеризуется высокой смертностью, которая, в свою очередь, в значительной степени обусловлена неадекватным лечением, в частности недостаточным использованием современных схем терапии, в том числе комбинации ингаляционных кортикостероидов (ИКС) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия. Кроме того, у части пациентов пожилого возраста отмечается сочетание БА и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), что существенно утяжеляет течение патологического процесса в нижних дыхательных путях и уменьшает продолжительность жизни больных.

В настоящее время БА трактуют как заболевание, которое может проявляться разными фенотипами. По типу воспаления (в зависимости от преобладания аллергического или воспалительного паттерна) выделяют такие фенотипы: эозинофильный (эозинофилов в мокроте  $>1-2,75\%$ ); нейтрофильный (нейтрофилов в мокроте  $>51-65\%$ ); олигогранулоцитарный (раусигранулоцитарный) (эозинофилов  $<1-2,75\%$  и нейтрофилов  $<51-68\%$  в мокроте). В зависимости от фенотипа БА в схему лечения могут быть добавлены различные препараты. При тяжелой, рефрактерной к лечению БА схему терапии подбирают индивидуально каждому пациенту с учетом степени контроля и клинического фенотипа заболевания.

Альфой и омегой патогенеза заболеваний дыхательных путей являются:

— гиперреактивность дыхательных путей;

- воспаление (эозинофильное и нейтрофильное);
- повышенный кашлевой рефлекс;
- повреждение;
- внелегочные факторы.

**Гиперреактивность дыхательных путей, которая приводит к развитию бронхообструкции при контакте с аллергеном, проявляющейся клинически одышкой и хрипами, играет большую роль в патогенезе БА. Основным способом воздействия на это звено патогенеза БА является лечение ИКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия. Именно такой подход применялся в исследовании GOAL. Его результаты изменили представление о возможностях терапии заболевания и позволили сделать важный вывод о том, что полный контроль БА является реальной и достижимой целью лечения.**

До недавнего времени клиницисты наиболее часто использовали классификацию БА по степени тяжести, которую и сегодня применяют при установлении диагноза и решении вопроса о степени нетрудоспособности пациентов. Однако основной целью лечения БА является достижение контроля заболевания, при этом уровень контроля у пациентов с одинаковой степенью тяжести БА может быть разным, и схема лечения также может отличаться. Поэтому в настоящее время все более широкое распространение получает классификация БА по степени контроля заболевания, предложенная в руководстве Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA) — контролируемое течение, частично контролируемое и неконтролируемое. Критерии контролируемого течения БА согласно современным международным и отечественным рекомендациям следующие: частота появления дневных симптомов не превышает двух раз в течение недели; частота использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов не превышает двух раз в течение недели; отсутствие ночных пробуждений, связанных с этим заболеванием, обострений, обращений за скорой медицинской помощью и ограничений физической активности; нормальные или приближенные к нормальным показатели функции внешнего дыхания, то есть показатели утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq 80\%$  от должного. Важным условием контроля БА является также отсутствие побочных эффектов, требующих изменения схемы терапии заболевания.

Для оценки уровня контроля БА рекомендуют также применять АСТ-тест (Asthma Control Test). Именно этот простой и доступный метод был использован в исследовании, проведенном M. Schatz и соавт. (2009), в котором было четко показано увеличение риска обострений БА в течение года по мере снижения суммы баллов при проведении АСТ-теста. Важным практическим вопросом является выбор терапевтической тактики при достижении и длительном (не менее трех месяцев) удержании контроля БА. В современных руководствах в таких ситуациях рекомендуется снижение объема терапии. Такой вариант является оптимальным у пациентов, получающих комбинацию ИКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия, —

снижение доз комбинированного препарата или монотерапия ИКС?

**В исследовании Bateman et al. (2006) было показано, что при достижении и удержании хорошего контроля БА в течение 12 недель с помощью Серетид в дозе 50/250 мг продолжение приема комбинированного препарата с меньшей дозой ИКС (50/100 мкг 2 раза в сутки) было более эффективным в поддержании контроля БА, чем монотерапия ИКС (флутиказоном) в дозе 250 мкг 2 раза в сутки.**

Сегодня круг пациентов, которые имеют возможность осуществлять лечение БА с помощью этой эффективной и безопасной комбинации, расширяется благодаря проведению дополнительных мероприятий в рамках проекта «Оранжевый Кард» компании «Глаксосмит-Кляйн». Так, появление карточки «Стартовая упаковка» для приобретения препарата Серетид по сниженной цене пациентами с впервые установленной БА позволяет проводить медикаментозную терапию, соответствующую международным стандартам, с первых дней назначения терапии.

Доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Сергей Сергеевич Симонов обратил внимание слушателей на важность длительного терапии БА с включением ИКС.

— Известно, что после начала лечения БА симптомы заболевания исчезают в определенной последовательности и по прошествии определенных промежутков времени. Первыми удается купировать ночные приступы, после чего наблюдается постепенная нормализация ОФВ<sub>1</sub>, утренней ПСВ и т.д. Наиболее длительное время требуется для исчезновения потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах и снижения бронхиальной гиперреактивности — важнейшего звена патогенетической цепи БА. Бронхиальную



гиперреактивность при проведении провокационных тестов с метахолином выявляют даже после 72 недель комбинированного лечения БА с включением ИКС. Сохранение гиперреактивности бронхов обуславливает нестабильность состояния пациента и высокую вероятность развития обострения заболевания при контакте с аллергенами, несмотря на отсутствие симптомов БА.

Установлено, что, несмотря на быстрое улучшение функции легких на фоне адекватного лечения БА с выходом показателя ОФВ<sub>1</sub> на плато, снижение бронхиальной гиперреактивности продолжается длительное время и не достигает плато даже через 12 мес терапии (Ward et al., 2002). Следовательно, улучшение функции



легких у пациентов с БА не указывает на достижение максимального эффекта лечения.

Результаты более длительного наблюдения за больными БА свидетельствуют о том, что снижение бронхиальной гиперреактивности про-

должалось в течение второго и третьего года терапии, включавшей ИКС и  $\beta_2$ -агонист длительного действия (Серетид). К концу периода наблюдения гиперреактивность бронхов была устранена у трети пациентов, участвовавших в исследовании (Lundback et al., 2006).

**Таким образом, комбинированная терапия БА с включением ИКС, направленная на снижение бронхиальной гиперреактивности и лежащего в ее основе воспаления, должна проводиться длительное время, и отмена ИКС возможна только при наступлении стойкой ремиссии заболевания.**

Сегодня для лечения БА рекомендованы две основные стратегии терапии.

1. Регулярная базисная терапия в режиме фиксированного дозирования для достижения и удержания контроля БА и использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов для купирования симптомов.

2. Терапия, предусматривающая использование комбинации ИКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия в качестве и базисного лечения, и как средства для купирования симптомов.

Преимущества длительной регулярной терапии фиксированными дозами Серетиды были показаны в исследовании GOAL, в котором 75% пациентов, принимавших этот комбинированный препарат в режиме фиксированного дозирования, достигли хорошего контроля БА.

В то же время метаанализ пяти основных рандомизированных контролируемых

исследований по изучению эффективности комбинации ИКС (будесонида) и  $\beta_2$ -агониста длительного действия (формотерола) в одном ингаляторе для базисной терапии БА и для купирования симптомов позволил сделать вывод о том, что такой режим обеспечивает достижение контроля заболевания только у 17,1% пациентов согласно критериям GINA (K.R. Chapman et al., 2010).

Интересные данные, указывающие на менее эффективный контроль воспалительного процесса в дыхательных путях при использовании комбинации ИКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия в одном ингаляторе для базисной терапии

Продолжение на стр. 26.

# Эффективный контроль бронхиальной астмы: недостижимая цель или реальный результат?

Продолжение. Начало на стр. 25.

и купирования симптомов по сравнению со стандартной стратегией лечения, были получены в недавнем исследовании I.D. Pavord et al. (2009), в котором сравнивали влияние разных стратегий лечения на уровень маркеров воспаления у пациентов с БА. У пациентов, получавших базисное лечение и терапию по требованию будесонидом/формотеролом в одном ингаляторе, отмечалось более высокое количество эозинофилов в мокроте и в бронхиальных биоптатах по сравнению с постоянной поддерживающей терапией высокими дозами будесонида/формотерола в режиме фиксированного дозирования. Различия между группами по вторичным конечным точкам (частота тяжелых обострений, изменение ОФВ<sub>1</sub>, использование короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов) не отмечены.

Доцент кафедры пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Людмила Владимировна Юдина проанализировала причины плохого контроля заболевания у пациентов с БА.

— Согласно результатам европейского эпидемиологического исследования (2008)

57% пациентов с БА, получающих лечение, не достигают контроля заболевания. Сегодня возможными причинами недостаточного контроля БА считают:

- назначение базисной терапии БА, не соответствующей современным рекомендациям;

- низкую приверженность пациентов к постоянной длительной терапии;
- наличие сопутствующей патологии;
- наличие провоцирующих факторов (аллергены, вирусная инфекция, экологические факторы, курение и т.д.);
- тяжелую форму БА на фоне выраженного воспалительного процесса в нижних дыхательных путях.

Следует учитывать, что в период титрации дозы ИКС по мере продвижения вверх в ступенчатой терапии БА сохраняется высокий риск обострений БА.

**Переход с одной ступени терапии на другую занимает не менее 3-4, а иногда и 6 месяцев, в течение всего этого времени у пациента могут отмечаться симптомы заболевания. Это значительно снижает приверженность пациентов к базисной терапии. Поэтому в ряде случаев предпочтительной является тактика назначения уже на старте лечения БА низкодозовой комбинации ИКС + β<sub>2</sub>-агонист длительного действия), которая обеспечивает большую частоту достижения контроля БА и повышает приверженность пациентов к лечению.**

Целесообразность использования такой тактики была показана в четырех клинических исследованиях, в которых сравнивали эффективность стартовой терапии низкодозовой комбинацией салметерола и флутиказона (Серетид) в дозе 50/100 мкг 2 раза в сутки с флутиказоном в дозе 100 мкг 2 раза в сутки в достижении хорошего контроля заболевания у пациентов с неконтролируемой БА. Анализ результатов этих исследований показал, что у пациентов, получавших комбинацию салметерола и флутиказона пропионата, контроль БА достигался в более короткие сроки, чем при монотерапии ИКС. Использование Серетид обеспечивало



достижение хорошего контроля БА у пациентов с двумя признаками неэффективности проводимой ранее терапии в 1,65 раза чаще по сравнению с монотерапией ИКС. У пациентов же с тремя признаками плохого контроля БА такой подход способствовал достижению контроля заболевания в 2,6 раза чаще по сравнению с монотерапией ИКС (N.C. Barnes, 2007).

Полученные данные стали основанием для регистрации в России в 2008 г. Серетид в качестве препарата для стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей БА (ежедневное возникновение симптомов, ежедневное использование средств для быстрого купирования симптомов) при наличии показаний к назначению кортикостероидов для достижения контроля над заболеванием.

Преимуществом использования такого подхода является не только увеличение эффективности терапии в отношении купирования симптомов и повышение приверженности пациентов к лечению, но и реальная возможность профилактики обострений БА и предупреждения формирования необратимых изменений в бронхиальной стенке.

Таким образом, в нашем распоряжении сегодня имеются методы, позволяющие обеспечить эффективное лечение БА. Однако в реальной клинической практике использование современных медикаментозных методов терапии, имеющих огромную доказательную базу, крайне ограничено. Так, опросы украинских пациентов с БА показывают, что менее 10% опрошенных принимают препараты базисной терапии. Однако даже среди этих пациентов многие принимают препараты нерегулярно или используют не все лекарственные средства, рекомендованные врачом для проведения полноценного базисного лечения БА. Большинство пациентов чаще всего приобретают короткодействующие бронхолитики и лишь периодически используют ИКС. Данные, полученные в ходе опроса 100 пациентов с неконтролируемой БА, поступавших на лечение в Киевскую городскую клиническую больницу № 17, свидетельствуют о том, что у большинства больных потребность в применении скоромощных препаратов возникает очень часто, у некоторых — до 10 и более раз в день. Только у 45% опрошенных пациентов на амбулаторном этапе проводили оценку функции внешнего дыхания, и только в 38% случаев интерпретация результатов спирометрического обследования была правильной. На этапе амбулаторного лечения 46% этих больных не получали никакой терапии, 16% использовали только β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия, 10% — теофиллин, 21% — ИКС и всего лишь 7% — комбинированную терапию, включающую ИКС и β<sub>2</sub>-агонист длительного действия.

**На основании полученных данных можно сделать вывод, что большинство опрошенных пациентов не достигли контроля БА по причине отсутствия адекватной терапии.**

Среди причин плохого контроля БА, зависящих от врача, следует выделить следующие факторы:

- неадекватная оценка контроля заболевания;



- назначение неадекватной фармакотерапии;

- низкий уровень ожидания от лечения, связанный с недостаточным уровнем знаний;

- несоблюдение существующих национальных и международных рекомендаций по лечению БА;

- частая замена препаратов в ходе лечения.

**В связи с этим особую роль приобретают образовательные программы не только для пульмологов, но и для терапевтов, которым часто приходится вести пациентов с БА в амбулаторных условиях.**

Среди факторов, препятствующих достижению контроля БА и зависящих от пациента, следует выделить:

- низкий уровень знаний о своем заболевании;

- неадекватную оценку контроля БА;
- низкий уровень ожидания от лечения;

- неправильную технику ингаляции;
- несоблюдение мероприятий, направленных на устранение контакта с аллергенами;

- предубеждения в отношении длительного применения ИКС.

При проведении опросов больных БА установлено, что восприятие ими собственного заболевания является дифференцированным и зависит от адекватности и регулярности лечения. Пациенты, принимающие лечение постоянно, оценивают БА как заболевание, при котором можно полноценно жить и работать. При проведении нерегулярной терапии у больных формируется мнение о невозможности достижения контроля БА и нецелесообразности четкого исполнения врачебных рекомендаций.

Таким образом, большую роль в повышении приверженности пациентов с БА к лечению играет умение врача установить контакт с больным для проведения постоянной работы, направленной на повышение уровня образованности и осведомленности больного о своем заболевании. Именно лечащий врач в условиях отсутствия государственных масштабных образовательных программ для пациентов должен разъяснить больному важность длительного непрерывного лечения с использованием ИКС и сформировать у него положительное восприятие назначений

специалиста как эффективных и безопасных.

Одним из шагов по направлению к улучшению приверженности пациентов с БА к лечению является программа повышения доступности медикаментов «Оранж Кард», организованная в Украине компанией «ГлаксоСмитКляйн» в 2001 году. Программа «Оранж Кард» распространяется на лекарственные средства компании «ГлаксоСмитКляйн», включенные в эту программу и назначенные лечащим врачом. Участие в этом проекте позволяет приобрести необходимый препарат по цене ниже его обычной стоимости. К препаратам, включенным в программу, относятся и Серетид.

Что касается влияния сопутствующей патологии на контроль БА, то изучение этой проблемы сегодня осуществляется в нескольких направлениях. Наиболее важными из них являются определение влияния различных сопутствующих патологических состояний на тяжесть течения БА и механизмы этого воздействия, а также изучение последствий лечения коморбидных состояний у больных БА.

Не менее остро стоит вопрос о существовании тяжелой формы БА без сопутствующей патологии. В этом аспекте большое внимание уделяется возможности сочетания у одного пациента БА и ХОЗЛ, а также такому провоцирующему фактору, как курение.

**В ходе дискуссии по проблемам, связанным с достижением контроля БА, докладчики сделали следующие выводы:**

- на современном этапе главной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над этим заболеванием;

- лечение необходимо начинать с оценки контроля над БА и на всех этапах стремиться к его достижению;

- объем проводимой терапии БА следует регулярно переоценивать и изменять в зависимости от уровня контроля заболевания;

- наиболее эффективной терапией для достижения контроля БА является комбинация ИКС и бронхолитика длительного действия;

- фиксированная комбинация салметерола и флутиказона пропионата (Серетид) доказала свою эффективность и безопасность при длительном применении в многочисленных клинических исследованиях;

- выявление сопутствующей патологии у пациентов с БА должно стать частью комплексного обследования пациентов при определении степени контроля БА при всех формах этого заболевания, особенно тяжелых;
- максимальная индивидуализация лечения БА будет способствовать более быстрому достижению контроля заболевания и повышению качества жизни пациентов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Материал публикуется при поддержке ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

SRTD/10/UA/20.04.2011/4875