

Базисная терапия бронхиальной астмы

**А.П. Ребров, профессор,
зав. кафедрой госпитальной терапии
лечебного факультета Саратовского
медицинского университета**

Введение

Бронхиальная астма - это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. У предрасположенных индивидуумов это воспаление вызывает развитие симптомов, обычно связанных с распространенной, но непостоянной обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима, спонтанно или под влиянием терапии, а также сопровождается развитием гиперреактивности гиперчувствительности дыхательных путей к различным внешним раздражителям.

Программа лечения больных бронх. астмой:

- 1. Обучение больных, в результате которого они должны стать соратниками врачей**
- 2. Оценка и мониторинг тяжести бронхиальной астмы с помощью объективных показателей, отражающих легочную функцию**
- 3. Избегание контакта или контролирование влияния факторов, являющихся пусковыми механизмами развития приступов бронхиальной астмы**
- 4. Разработка плана медикаментозной терапии для постоянного лечения**
- 5. Разработка плана мероприятий в период обострения**
- 6. Обеспечение регулярного наблюдения за больным.**

Задачи успешного лечения заключаются в:

- 1. достижения и установлении контроля над симптомами;**
- 2. предотвращении обострений астмы;**
- 3. поддержании функции легких максимально близко к нормальному уровню;**
- 4. поддержании нормального уровня физической активности, включая занятия спортом;**
- 5. избежании побочных эффектов от препаратов, применяемых для лечения астмы;**
- 6. предотвращении развития необратимой обструкции;**
- 7. предотвращении смерти от астмы.**

Противоастматические препараты сегодня разделяют на две группы:

- 1. Средства, обеспечивающие длительный контроль астмы (то есть профилактические),**
- 2. Средства, используемые для купирования приступов (то есть симптоматические).**

К препаратам первой группы относят противовоспалительные средства (ингаляционные и системные кортикостероиды, кромогликат натрия и недокромил), длительно действующие бронходилататоры (b-адреномиметики и теофиллины) и антагонисты лейкотриенов,

К препаратам второй группы - коротко действующие b-адреномиметики, антихолинергические средства (ипратропиума бромид).

Негормональные

противовоспалительные препараты

Кромогликат натрия и недокромил натрия

подавляют выброс медиаторов тучными клетками и хемотаксис эозинофилов. Оба препарата обладают сопоставимой противовоспалительной активностью, однако по эффективности уступают ингаляционным кортикостероидам, поэтому их обычно применяют для лечения астмы легкого течения.

Имеются сведения о том, что применение недокромила позволяет несколько снизить потребность в ингаляционных кортикостероидах. Преимуществом недокромила является возможность применения два, а не четыре раза в день.

Антагонисты лейкотриенов

Являются относительно новыми профилактическими противоастматическими средствами.

Лейкотриены - биохимические медиаторы, которые высвобождаются тучными клетками, эозинофилами и базофилами и вызывают сокращение гладких мышц бронхов, повышают проницаемость сосудов и секрецию слизи и активируют воспалительные клетки в дыхательных путях.

К препаратам этой группы относятся антагонисты лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст - Аколлат, монтелукаст - Сингуляр) и ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон).

Глюкокортикостероиды

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды (ГК) в настоящее время являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения астмы. Широкий спектр воздействия препаратов этой группы на процессы воспаления определяет эффективность кортикостероидов, как средств превентивной терапии.

Клинические эффекты кортикостероидов включают в себя снижение активности симптомов, улучшение пиковой скорости выдоха и показателей спирометрии, уменьшение бронхиальной гиперреактивности, предотвращение обострений и, возможно, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки.

Для того чтобы оказать действие, ГК должен проникнуть внутрь клетки, для этого он должен быть липофильным. Чем больше коэффициент липофильности, тем лучше он проникает в клетки. Затем он должен связаться с ГК-рецепторами, для чего препарат должен обладать большой селективностью.

Таким образом, к ингаляционным ГК в настоящее время предъявляют следующие требования: липофильность, селективность, аффинность (сродство к рецепторам), низкая биодоступность, разрушение в печени всосавшейся части препарата при первом прохождении.

Вероятность системных эффектов ингаляционных кортикостероидов определяется их активностью и биодоступностью: при применении дозированных аэрозолей без спейсера около 80% дозы проглатывается и поступает в желудочно-кишечный тракт. Благодаря активной биотрансформации в печени (эффект первого прохождения) ингаляционные кортикостероиды обладают очень низкой биодоступностью (беклометазона дипропионат - 20%, флунисолид - 21%, будесонид - 11%, флютиказона пропионат - 1%), что снижает риск системных нежелательных эффектов.

Нежелательные системные эффекты терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

Линейный рост

Сведения о влиянии ингаляционных кортикостероидов на рост у детей противоречивы. Причиной задержки роста может быть и сама астма, неадекватно леченная. Хотя некоторые авторы отмечали задержку роста при ингаляционной кортикостероидной терапии, тем не менее в большинстве исследований кортикостероиды (в дозе 400-800 мкг/сутки) не оказывали существенного влияния на этот показатель. Отсутствие нежелательного эффекта беклометазона на рост было подтверждено при мета-анализе результатов различных исследований.

Нежелательные системные эффекты терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

Остеопороз

Судить о влиянии ингаляционных кортикостероидов на обмен костной ткани сложно. В низких и средних дозах они не вызывали существенных изменений показателей костного обмена, хотя при лечении ингаляционными кортикостероидами отмечали снижение минеральной плотности костей. Клиническое значение этих изменений (вероятность развития остеопороза и переломов) неизвестно.

Нежелательные системные эффекты терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

Функция системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Сведения о влиянии ингаляционных кортикостероидов на функцию этой системы также неоднозначны, а клиническое значение возможных эффектов неизвестно.

Катаракта

Как у детей, так и взрослых, ингаляционные кортикостероиды, по-видимому, не вызывают развитие катаракты, которая является характерным нежелательным эффектом системных стероидов.

Местные побочные эффекты терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

Ротоглоточный кандидоз

Рост дрожжеподобных грибов рода Кандида в полости рта и глотке является результатом подавления действия ингаляционных кортикостероидов на защитные функции макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов на поверхности слизистой оболочки полости рта.

Дисфония

Обусловлена дискинезией мускулатуры, контролирующей напряжение голосовых связок. Неспецифическое раздражение голосовых связок может быть связано с фреоном, который используется в дозированных ингаляторах в качестве газа - вытеснителя.

С целью снижения вероятности нежелательных эффектов при ингаляционном применении кортикостероидов рекомендуются следующие меры:

- 1. использование спейсеров,**
- 2. промывание полости рта после ингаляции;**
- 3. применение препаратов в минимальной эффективной дозе;**
- 4. использование ингаляционных кортикостероидов в комбинации с длительно действующими β_2 -адреномиметиками при необходимости;**
- 5. контроль роста у детей;**

Показания к назначению ингаляционных ГК.

Ингаляционные ГК должны быть рассмотрены для лечения пациентов, у которых потребность в бета-агонистах короткого действия превышает 1 раз в день.

Доза зависит от тяжести заболевания, но целесообразнее использовать высокие начальные дозы ингаляционных ГК с последующим снижением до уровня, обеспечивающего контроль за симптомами астмы.

Было установлено, что степень тяжести астмы коррелирует со степенью чувствительности к ингаляционным кортикостероидам. Низкие дозы эффективны и надежны у пациентов с легкой астмой, при коротком периоде заболевания. Повышенная доза необходима для достижения контроля над

заболеванием

Рекомендуемые дозы ингаляционных кортикостероидов, применяемые для лечения бронхиальной астмы (дозы ингаляционных ГК, применяемые у взрослых):

Беклометазона дипропионат - низкая доза: 200 - 500 мкг/сутки, средняя доза: 500 - 850 мкг/сутки, высокая доза: > 850 мкг/сутки,

Будесонид - низкая доза: 200 - 400 мкг/сутки, средняя доза: 400 - 600 мкг/сутки, высокая доза: > 600 мкг/сутки,

Флунисолид - низкая доза: 500 - 1000 мкг/сутки, средняя доза: 1000 - 2000 мкг/сутки, высокая доза: > 2000 мкг/сутки,

Флютиказона пропионат - низкая доза: 100 - 250 мкг/сутки, средняя доза: 250 - 650 мкг/сутки, высокая доза: > 650 мкг/сутки

Дополнительная информация

Очень важно соблюдать особую осторожность при переводе пациентов с системных кортикостероидов на ингаляционные ГК, поскольку отмечены случаи смерти от надпочечниковой недостаточности.

После отмены системных кортикостероидов восстановление функции системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники требует многих месяцев. В этот период пациенты могут иметь симптомы надпочечниковой недостаточности во время травмы, хирургических вмешательств, инфекций (особенно гастроэнтерита).

СИСТЕМНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Способ назначения - пероральный или парентеральный.

Короткий курс пероральных кортикостероидов (от 5 до 7 дней) может быть использован как "максимальная" терапия для достижения контроля над течением астмы у больного. Для достижения контроля над астмой тяжелого течения может потребоваться длительное назначение пероральных стероидов, но их использование ограничено риском развития побочных эффектов.

Ингаляционные бета 2-агонисты длительного действия

Действие пролонгированных β_2 -адрено-миметиков продолжается по крайней мере 12 ч. Применение препаратов этой группы улучшает состояние больных, уменьшает ночные симптомы, улучшает функцию легких, уменьшает частоту использования β_2 -агонистов короткого действия.

Подобные препараты не следует использовать для купирования приступов удушья и лечения обострений астмы. Лечение препаратами этой группы надо сочетать с назначением противовоспалительных лекарств.

Комбинированные препараты

Комбинированные препараты предназначены для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов.

Основным их преимуществом является сочетание в одном препарате двух активных компонентов: бета-2-агониста длительного действия и ингаляционного стероида, которые имеют различные механизмы действия.

Бета-2-агонист длительного действия устраняет симптомы бронхиальной астмы, ингаляционный кортикостероид улучшает функцию внешнего дыхания и предотвращает обострения заболевания.

Теофиллины длительного действия

Это основной вид метилксантинов, используемых в лечении астмы.

Способ назначения - пероральный.

Теофиллины, достаточно давно используемые в терапии астмы, сегодня являются препаратами второй- или даже третьей линии, что связано с большой частотой побочных эффектов и потенциально частым взаимодействием с рядом препаратов.

Метилксантины обладают большой продолжительностью действия, что имеет важное значение для лечения ночных симптомов болезни. Теофиллины обычно используют в дополнение к другим средствам, в частности, для профилактики

НОЧНЫХ ПРИСТУПОВ УДУШЬЯ.

Побочные действия. Раздражение слизистой оболочки желудка, боль в эпигастрии, тошнота, рвота и диарея, возбуждение, бессоница, беспокойство, головная боль, тремор, раздражительность, сердцебиение, аритмии, снижение АД, сердечная недостаточность, увеличение частоты приступов стенокардии. Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы препарата.

Клиренс теофиллина подвержен влиянию множества факторов. Так, выведение препарата из организма замедляют лекарственные средства (макролиды, фторхинолоны, антагонисты кальция и др.), болезни печени и почек, вирусные инфекции, дыхательная и сердечная недостаточность.

Несмотря на то что астма - заболевание неизлечимое, можно ожидать, что у большинства больных может и должен быть достигнут и поддерживаться контроль над заболеванием, который означает:

- 1. минимальное проявление хронических симптомов включая ночные симптомы;**
- 2. минимальные (редкие) обострения;**
- 3. отсутствие состояний, требующих неотложной помощи;**
- 4. минимальная потребность в применении бронхолитиков;**
- 5. отсутствие ограничений физической активности, включая занятия спортом;**
- 6. суточные колебания PEF менее 20%;**
- 7. нормальные или близкие к ним показатели PEF;**

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Существуют два подхода к ступенчатой терапии:

1. лечение начинают со ступени, соответствующей тяжести болезни, а при отсутствии эффекта переходят на более высокую ступень (подход step up);
2. лечение начинают с более высокой ступени, чтобы добиться быстрого эффекта (например, путем короткого курса системных кортикостероидов или ингаляционного их применения в средней или высокой дозах); после достижения контроля над болезнью переходят на более низкую ступень (подход step down).

Следует отметить, что при полной отмене ингаляционных кортикостероидов может развиться обострение, поэтому большинству больных персистирующей астмой необходима постоянная противовоспалительная терапия. Пересматривать эффективность терапии следует каждые 3-6 месяцев после того, как достигнут контроль над астмой. На любом этапе лечения необходимо по возможности устранять действие аллергенов и других факторов, способных вызвать приступы удушья. Очень важное значение имеет обучение больного, который должен иметь четкое представление о плане лечения и методах установления контроля над заболеванием.

Ступень 1.

При легкой интермиттирующей астме назначают бета-2-адреномиметики короткого действия, которые используют по мере необходимости для купирования приступов удушья. Если препараты этой группы приходится применять более двух раз в неделю (вне обострений), то переходят на следующую ступень лечения. При обострении астмы, которое может быть спровоцировано респираторной вирусной инфекцией, бета-2-адреномиметики применяют каждые 4-6 ч, а в более тяжелых случаях проводят короткий курс системной кортикостероидной терапии.

Ступень 2.

При персистирующей астме легкого течения показана противовоспалительная терапия ингаляционными кортикостероидами в стандартных дозах, кромолином или недокромилем натрия. Последние два препарата учитывая их безопасность, часто являются средствами выбора у детей. У взрослых и детей могут быть использованы антагонисты лейкотриенов, хотя их роль в терапии астмы окончательно не установлена. Помимо профилактических средств больным рекомендуют использование ингаляционных бета-2-адреномиметиков с целью купирования приступов удушья.

Ступень 3.

При среднетяжелой астме существуют три подхода к начальной терапии:

- увеличить дозу ингаляционных стероидов до высокой;
- добавить к ингаляционному стероиду в стандартной дозе пролонгированный бронходилататор, в частности сальметерол (что предпочтительнее), или теофиллин (при использовании которого возрастает риск нежелательных реакций, поэтому необходимо постоянное мониторирование сывороточной концентрации);
- применять ингаляционные стероиды в высокой дозе до тех пор, пока не будет достигнут эффект, затем снизить дозу (оставив ее в среднем диапазоне) и добавить недокромил.

Ступень 4.

При тяжелой персистирующей астме, не поддающейся терапии ингаляционными кортикостероидами в высокой дозе в комбинации с бронходилататорами длительного действия, проводят поддерживающую терапию оральными стероидами. Последние назначают в минимальной эффективной дозе (один раз в день или через день). Необходимо постоянно пытаться снизить дозу оральных стероидов и по возможности заменять их ингаляционными стероидами, которые реже дают системные побочные эффекты.

Литература