

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова

Кафедра детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ

Задачей лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля над заболеванием: ремиссии заболевания и предупреждения возникновения обострений. Фармакологические препараты делятся на средства базисной (противовоспалительной) терапии и средства неотложной помощи.

К препаратам базисной терапии относятся: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС); антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР); β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) в комбинации с ИГКС; теофиллины; моноклональные антитела к IgE; системные глюкокортикостероиды.

Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом больных детей, характером сопутствующей патологии.

Критерии контроля БА: отсутствие или ≤ 2 эпизода в неделю дневных симптомов, потребности в препаратах «скорой помощи», отсутствие ограничения активности, ночных симптомов/пробуждения из-за астмы, нормальная функция легких (ПСВ или ОФВ1) [1].

Воспалительный процесс в бронхах является не только во время обострения, но и в фазе ремиссии, в связи с чем необходимым является длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений БА. Выбор метода медикаментозной терапии зависит от степени тяжести БА, лечения, которое пациент получает в настоящее время, фармакологических свойств и доступности противоастматических препаратов и экономических соображений. Разумный подход к лечению предполагает увеличение количества (видов), дозы лекарств, а также иногда кратности их применения при нарастании степени тяжести БА.

Цель работы. Получить эффект от терапии с применением наименьшего количества препаратов. Врач должен решить вопрос о том, стоит ли назначать вначале максимальное лечение, которое может включать применение

ударной дозы или короткого курса пероральных ГКС и/или максимальных доз ИГКС в сочетании с БАДД для скорейшего достижения контроля БА с последующим уменьшением дозы и числа препаратов (стартовая терапия step down), или же начинать лечение в зависимости от тяжести БА и при необходимости постепенно усиливать его (стартовая терапия step up). Как только удастся удержать контроль БА в течение трех месяцев, можно обсуждать вопрос об уменьшении терапии на ступень вниз. Это необходимо для того, чтобы установить минимальную дозу препаратов, требующуюся для контроля БА.

ИГКС в настоящее время являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА и могут назначаться с 6 месяцев. Они способны подавлять как острое, так и хроническое воспаление, что сопровождается уменьшением их гиперреактивности, снижением выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений БА, способствует достижению ремиссии, улучшению качества жизни и функции легких, уменьшает смертность от БА [2].

ИГКС показаны в качестве препаратов первого ряда на всех ступенях терапии БА. Однако эти препараты не излечивают БА, и в случае их отмены в течение недель или месяцев происходит ухудшение состояния. Основной эффект ИГКС достигается при применении сравнительно низких доз – 200–400 мкг/сут. в пересчете на будесонид. Увеличение доз до высоких обеспечивает лишь небольшое возрастание эффективности, но повышает риск побочных эффектов. Некоторые исследования показали большую безопасность будесонида и флутиказона пропионата, что позволило рекомендовать их как препараты выбора у пациентов с высоким риском развития системных побочных реакций, а также для применения в педиатрической практике и у беременных (табл. 1) [1].

Таблица 1

**Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием,
у детей в возрасте старше 5 лет**

СТУПЕНИ ТЕРАПИИ

← Уменьшить объем		→ Увеличить объем		
Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
<p align="center">Обучение пациентов. Контроль окружающей среды. Если увеличение объема терапии рассматривается в связи с симптомами плохого контроля БА или в связи с обострениями, прежде всего следует проверить технику ингаляции, проверить соблюдение назначений и подтвердить, что указанные симптомы обусловлены БА (даже у пациентов с диагностированной БА)</p>				
Бета-адреномиметик быстрого действия (по потребности)				
	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более:	Добавьте один или оба:
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + БАДД	Средние или высокие дозы ИГКС + БАДД	Минимально возможная доза СГКС внутрь
	АЛТР	Средние или высокие дозы ИГКС	АЛТР	Антитела к IgE
		Низкие дозы ИГКС + АЛТР	Теofilлин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения		

Современные ИГКС (беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазона фураат, циклесонид) отличаются по биодоступности и активности, оказывают минимальное общее воздействие. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости длительного применения ИГКС при тяжелом течении (не менее 6–8 мес.), однако даже при длительной ремиссии после отмены ИГКС возможно возобновление симптомов заболевания.

Начальная доза ИГКС назначается соответственно с тяжестью заболевания, и при достижении контроля доза снижается

до минимальной поддерживающей. У детей любого возраста при правильно выбранном ингаляторе и соблюдении техники ингаляции симптомы БА и легочная функция быстро (через 1–2 недели) улучшаются на низких и средних дозах (т. е. эквивалентны 250–500 мкг будесонида ежедневно). Только небольшому числу детей требуются высокие дозы ИГКС. Например, курение уменьшает ответ на ИГКС, поэтому у курящих подростков могут потребоваться более высокие дозы гормонов или назначение ИГКС в комбинации с БАДД, АЛТР (табл. 2) [2].

**Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС
для базисной терапии у детей (по GINA 2010)**

Препарат	Низкие/Средние дозы		Высокие дозы			
<i>До 5 лет</i>						
Будесонид (суспензия)	250–500		>500			
Флутиказон ДАИ	100–200		>200			
Беклометазон ДАИ	100–200		>200			
<i>Старше 5 лет</i>						
Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	старше 12 лет	до 12 лет	старше 12 лет
Беклометазон ДАИ	100–200	>200–400	>200–400	>400–600	>400	>600
Будесонид ДПИ	100–200	>200–400	>200–400	>400–800	>400	>800
Будесонид (суспензия)	250–500	>500–1000	>500–1000	>1000–1500	>1000	>1500
Флутиказон ДАИ	100–200	100–250	>200–500	>250–500	>500	>500
Мометазона фураат ДПИ	–	200	–	>200–400	–	>400
Циклесонид ДАИ	80–160	80–160	>160–320	>160–320	>320	>320

Побочные эффекты. Большинство исследований, оценивающих системные эффекты ИГКС, проводились у детей старше 5 лет. Неконтролируемая или тяжелая астма оказывает негативное влияние на рост ребенка, особенно при применении высоких доз ИГКС. Дети в возрасте 4–10 лет более восприимчивы к воздействию ИГКС на рост, но достигают нормального роста взрослого (с учетом наследственности) без отрицательного влияния на минеральную плотность костной ткани. Нет данных о статистически значимом увеличении риска переломов у детей, получающих ИГКС, в отличие от длительного приема системных ГКС.

Лечение низкими дозами ИГКС обычно не сочетается с супрессией гипоталамо-гипофизарной системы у детей, высокие дозы могут приводить к минимальным изменениям в функции надпочечников, обнаруживаемые только чувствительными методами.

Оральный кандидоз при использовании ИГКС встречается редко, спейсеры и обязательное полоскание полости рта уменьшают риск его возникновения. Применение ИГКС не сопровождается повышением риска развития катаракты у детей, заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей, включая туберкулез [1].

При отсутствии эффекта, сохранении симптомов, предпочтительна терапия step up: комбинация с другими классами контролирующей терапии (БАДД, АЛТР), чем увеличение дозы ИГКС.

Ингаляционные БАДД включают формотерол и салметерол продолжительностью действия более 12 часов. Их фармакотерапевтическое действие связано со способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт. При длительном их применении отмечается небольшое противовоспалительное действие вследствие снижения сосудистой проницаемости, уменьшения выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также некоторое снижение бронхиальной гиперреактивности, но недостаточное, чтобы использовать их в качестве монотерапии.

Формотерол – β_2 -агонист с быстрым началом действия (через 1–3 мин), при необходимости может использоваться дополнительно к базисной терапии, что позволяет уменьшить частоту использования β_2 -агонистов короткого действия. Он может быть использован в однократной дозе при необходимости интенсивной физической нагрузки у детей (начиная с 5 лет) с нетяжелой БА нестабильного течения.

Салметерол отличается высокой липофильностью, поэтому активно связывается с клеточной мембраной, приблизительно через 15–20 мин и используется с 4 лет в комбинации с ИГКС, максимальная суточная доза у детей – 100 мкг.

Эффективность БАДД не доказана у детей до 4 лет, поэтому их следует назначать перед повышением доз ИГКС в тех случаях, когда стандартные начальные дозы ИГКС не позволяют достичь контроля БА.

Побочные эффекты. Формотерол хорошо переносится больными и по частоте нежелательных явлений практически не отличается от плацебо, при приеме у детей не отмечается увеличения АД, ЧСС, удлинения интервала QT.

Многочисленные достоверные данные рандомизированных контролируемых исследований, включавших более 14 тыс. пациентов с БА, продемонстрировали, что добавление ингаляционного БАДД в схему лечения больных с неконтролируемой БА низкими или высокими дозами ИГКС, более эффективно, чем просто увеличение дозы ИГКС в два раза (уровень доказательности А). Назначение комбинированной терапии уменьшает выраженность дневных и ночных симптомов, улучшает функцию легких, снижает потребность в быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистах и количество обострений и позволяет достигнуть контроля над БА у большего числа больных, быстрее и при меньшей дозе ГКС по сравнению с монотерапией ИГКС. Увеличение эффективности лечения при комбинации БАДД с ИГКС достигается благодаря синергизму действия этих препаратов. ИГКС увеличивают синтез β_2 -адренорецепторов и предотвращают развитие толерантности к β_2 -агонистам, а БАДД повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, увеличивают их перемещение в клеточное ядро и длительность пребывания в ядре, т. е. усиливают его кортикостероидную активность [3].

Осуществление такой терапии возможно в виде свободной или фиксированной комбинации ИГКС и БАДД. Фиксированная комбинация у детей предпочтительна, т. к. исключает возможность изолированной отмены ИГКС.

Будесонид + формотерол является комбинированным ингаляционным препаратом, при гибком регулируемом режиме дозирования при ухудшении течения БА доза того же препарата временно увеличивается, а при стабилизации состояния снижается до поддерживающей. Эффективность и безопасность комбинации «будесонид + формотерол» продемонстрированы в рандомизированных контролируемых исследованиях более чем у 10 тыс. взрослых и детей старше 6 лет с БА различной степени тяжести.

Флутиказона пропионат + салметерол применяется у детей с 4 лет в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов

с персистирующей БА, позволяет приблизительно в 5 раз быстрее достичь контроля астмы по сравнению с монотерапией ИГКС, что продемонстрировано более чем у 22 600 детей с БА различной степени тяжести. Большая научно-практическая база с максимальным уровнем доказательности свидетельствует о высокой эффективности в режиме стабильного дозирования этой фиксированной комбинации.

Беклометазона дипропионат + формотерол – фиксированная комбинация экстрамелкодисперстного аэрозоля ИГКС с диаметром частиц 1,5 мкм и формотерола. Используется у детей старше 12 лет для контролирующей терапии персистирующей БА, обеспечивая высокую эффективность при меньшей дозе ИГКС [1].

Большая эффективность комбинированной терапии ведет к созданию других фиксированных комбинаций (мометазона фураат + формотерол).

Данные клинических исследований показали, что *АЛТР* по сравнению с плацебо обладают слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов, включая кашель, улучшают функцию легких, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА. Их использование в дополнение к ИГКС может позволить уменьшить дозу ИГКС и может улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз ИГКС, что достигается за счет их аддитивного бронходилатационного эффекта и снижения чувствительности β_2 -рецепторов при длительном приеме БАДД.

Препараты используются в качестве базисной противовоспалительной терапии БА, начиная со второй ступени. Они менее эффективны, чем даже низкие дозы ИГКС. Не рекомендуется резкая замена терапии ИГКС антагонистами лейкотриеновых рецепторов. При более тяжелом течении они применяются только в составе комплексной противовоспалительной терапии, и является альтернативой увеличению доз ИГКС.

В настоящее время в России разрешены к применению АЛТР являются зафирлукаст и монтелукаст – высокоселективные и высокоактивные, конкурентные антагонисты пептидных лейкотриенов LTC₄, LTD₄, LTE₄. В работах по сравнительной оценке зафирлукаста и монтелукаста и других противоастматических

средств продемонстрирована эффективность этих препаратов при непереносимости аспирина, физической нагрузки и холодного воздуха.

В целом АЛТР хорошо переносятся. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с таковой для плацебо как в течение короткого, так и длительного периодов лечения [3].

Использование СГКС у детей с БА показано при тяжелых или длительных обострениях, в основном короткими курсами (3–5 дней). В этих случаях после достижения эффекта нет необходимости в постепенном снижении их дозы как перорально, так и парентерально. При необходимости длительного лечения предпочтение отдается пероральным ГКС ежедневно или через день с учетом суточного ритма. Лучше назначать преднизолон или метилпреднизолон, обладающие минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения и нерезко выраженным действием на поперечнополосатую мускулатуру. Назначение депонированных инъекционных ГКС не рекомендуется [2].

Пролонгированные теофиллины способны ингибировать активность фосфодиэстеразы в клетках, что приводит к подавлению синтеза ими медиаторов воспаления, снижению провоспалительного потенциала и торможению развития воспалительного инфильтрата, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Под воздействием теофиллина увеличивается количество ГКС-рецепторов.

В ступенчатой терапии БА у детей теофиллин рассматривается как *дополнение к ИГКС* при их недостаточной эффективности, но менее эффективен, чем БАДД.

Назначения теофиллина следует избегать при лечении детей до 1 года вследствие медленного и чрезвычайно вариабельного клиренса. В связи с узким терапевтическим индексом и вариабельностью метаболизма при подборе дозировки необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови. Низкие дозы (5 мг/кг/день) обеспечивают противовоспалительный эффект, низкую частоту побочных

эффектов и не требуют контроля концентрации в сыворотке крови.

Побочные эффекты (особенно при высоких дозах >10 мг/кг/сут.) включают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, (тошнота, рвота, анорексия), нарушения ритма сердца (тахикардия), судороги, возбуждение. Токсичность повышается при сочетании с некоторыми препаратами (макролиды, циметидин) [2].

Антитела к иммуноглобулину Е связывают свободно циркулирующие IgE и предотвращают их взаимодействие с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Тем самым снижается уровень свободного IgE, который является пусковым фактором каскада аллергических реакций.

Омализумаб применяется у детей старше 6 лет с персистирующей атопической среднетяжелой и тяжелой БА, симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС в дозах эквивалентных 200–500 мкг/день беклометазона дипропионата. Омализумаб назначается в виде регулярных подкожных инъекций 1 или 2 раза в месяц в зависимости от уровня общего IgE и массы тела пациента в соответствии со специальной таблицей. Об улучшении контроля БА при применении омализумаба свидетельствует уменьшение частоты обострений, а также снижение потребности в препаратах неотложной помощи и ИГКС, уменьшение частоты использования СГКС для купирования обострений по сравнению с плацебо. Препарат предназначен для длительной терапии. Оценку эффективности терапии следует проводить, по крайней мере, через 16 недель лечения. Терапия омализумабом должна проводиться только обученными специалистами. На сегодня отсутствуют тесты, которые могут быть рекомендованы для прогнозирования результатов терапии анти-IgE. Как и при использовании любых протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные и системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Наиболее часто побочные эффекты в виде болезненности, эритемы, отека, зуда в месте инъекции [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: Национальная программа. – М., 2012. – 182 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пер. с англ. / Под ред. А. С. Белевского. – М: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. International consensus on (ICON) pediatric asthma // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.