

Б.А. Черняк

Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинико-патогенетическое обоснование

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

В.А. Chernyak

The strategy of long-term combined therapy of asthma: clinical and pathogenic justification

"Симптомы могут приходить и уходить, а болезнь остается навсегда".

Проф. Тим Кларк

С позиции сегодняшних знаний общепринято представление о бронхиальной астме (БА) как заболевании, в основе которого лежит воспаление, ассоциированное с обратимой обструкцией бронхов и их гиперреактивностью. Однако определение БА было бы неполным, если не отметить таких фундаментальных особенностей патологического процесса, как его прогрессирующее течение и ремоделирование бронхиальной стенки, что, в конечном счете, обуславливает снижение обратимости обструкции и инвалидизирующий характер заболевания. Представленная концепция является определяющей в выборе базисных фармакотерапевтических средств при БА, среди которых наиболее эффективными являются комбинированные ингаляционные препараты глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДД β_2 Аг), обладающих синергетическим взаимодействием [1]. На фармацевтическом рынке имеются два комбинированных препарата: флутиказона пропионат / сальметерол (ФП / С, Серетид) и будесонид / формотерол (БУД / ФОРМ, Симбикорт), являющиеся современными высокотехнологичными средствами и обладающие в эквивалентных дозах близкой противостагматической эффективностью.

Как национальные, так и международные руководства рекомендуют применение комбинированных препаратов, как вариант 1-го выбора при терапии астмы среднетяжелого и тяжелого течения [1, 2]. Однако стратегия применения препаратов этого класса в последние годы активно дискутируется. Обозначились два подхода к лечению БА: 1) стратегия длительной терапии стабильными дозами ФП / С (режим фиксированного дозирования); и 2) стратегия терапии меняющимися дозами БУД / ФОРМ (режим гибкого дозирования).

В основе 1-й стратегии лежит классический принцип длительного (не менее 3 мес.) использования иГКС в дозах, обеспечивающих "минимальное число симптомов", "нормальные или близкие к нормальным показатели спирометрии" и другие критерии достаточного контроля БА [1]. Дальнейшим развитием данной стратегии явилась концепция полного контроля над астмой, который был убедительно продемонстрирован на большом контингенте больных, длительно лечившихся ФП / С в фиксированных дозах [3].

Стратегия гибкого дозирования предусматривает быстрое (дни или недели) изменение дозы БУД / ФОРМ, которая может варьировать за достаточно короткий временной период от 1 до 8 в сут. в зависимости от самооценки состояния больным [4, 5]. По мнению сторонников предлагаемого подхода, больные при ухудшении самочувствия будут пользоваться препаратом чаще и, соответственно, получать более высокие дозы иГКС, тогда как при стабилизации астмы потребность в БУД / ФОРМ будет снижаться, что минимизирует суммарную дозу иГКС.

Итак, имеется возможность альтернативного выбора той или иной стратегии комбинированной терапии БА. Какая же из них предпочтительней? Ответить на этот вопрос призваны два исследования: *SUND* [6] и *CONCEPT* [7], в которых сравнивалась эффективность режимов гибкого (БУД / ФОРМ) и фиксированного (БУД / ФОРМ, ФП / С) дозирования. В 1-м исследовании достоверных различий между сравниваемыми группами больных по главному критерию эффективности — числу недель с хорошо контролируемой БА — выявить не удалось. В то же время у больных, получающих БУД / ФОРМ в режиме гибкого дозирования, количество обострений и потребность в приеме короткодействующих

β_2 -агонистов были достоверно меньше по сравнению с пациентами, получающими ФП / С в режиме фиксированного дозирования.

В исследовании *CONCEPT* были получены противоположные результаты. В частности, количество бессимптомных дней (главный критерий эффективности) было значительно больше, а число обострений меньше среди пациентов, лечившихся ФП / С в фиксированных дозах по сравнению с больными, получающими БУД / ФОРМ в режиме гибкого дозирования. Таким образом, цитируемые исследования не позволили окончательно ответить на вопрос о преимуществе какой-либо из сравниваемых стратегий лечения БА.

Не анализируя причин противоречивых результатов, полученных в исследованиях *SUND* и *CONCEPT*, отметим лишь, что оцениваемыми критериями эффективности в обоих случаях являлись только клинические показатели, тогда как динамика бронхиальной гиперреактивности и маркеров воспаления не изучалась. Вместе с тем, при анализе результатов тех или иных методов лечения БА, особенно в долгосрочной перспективе, очень важными являются патогенетические эффекты и в первую очередь, такие как интенсивность воспаления, гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Целесообразность такого подхода обусловлена тем обстоятельством, что динамика симптомов, функциональных показателей и параметров воспаления при лечении иГКС не совпадает по времени (рис. 1). Первоначально снижается число дневных и ночных симптомов, затем возрастают показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и пиковая скорость выдоха (ПСВ), уменьшается потребность в короткодействующих бронхолитиках. Гораздо позже уменьшается бронхиальная гиперреактивность, снижение которой продолжается и после 6 мес. лечения [8, 9]. Эти данные свидетельствуют о том, что для эффективного воздействия на патогенетические механизмы, лежащие в основе БА, требуется гораздо более продолжительная терапия, чем для уменьшения симптомов болезни.

К настоящему времени проведено достаточно большое число исследований, касающихся фармакотерапевтических эффектов как в отношении клинических проявлений БА, так и патологических процессов, лежащих в ее основе. Результаты этих работ

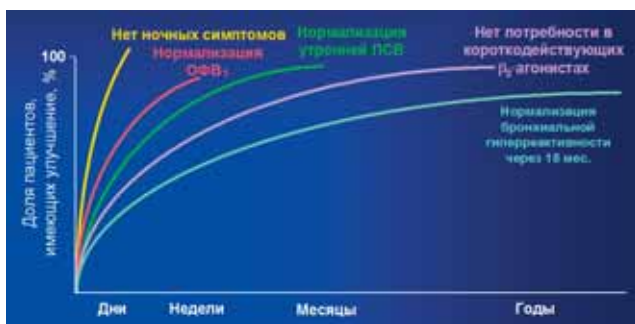


Рис. 1. Сроки нормализации некоторых параметров течения БА

показывают, что режим терапии (дозы и длительность назначения иГКС), выбираемый только на основании оценки симптомов и показателей функции внешнего дыхания (ФВД), может не соответствовать уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве.

Говоря о симптомах как индикаторе тяжести БА, а соответственно, и о их роли в выборе терапевтической стратегии, следует остановиться на двух аспектах: во-первых, адекватно ли оценивают выраженность симптомов сами больные и, во-вторых, имеется ли взаимосвязь между клиническими проявлениями заболевания и уровнем воспаления в бронхиальном дереве. С этой точки зрения заслуживают внимания данные *S. Pedersen* [10] о недооценке тяжести астмы самими больными. Анализируя течение БА за последние 4 нед., автор отметил, что даже на фоне тяжелых симптомов более 40 % больных считают свое заболевание хорошо или полностью контролируемым. При этом, по мнению большинства пациентов, астма обязательно должна сопровождаться симптомами.

Вместе с тем, даже отсутствие симптомов БА вовсе не обязательно сопровождается отсутствием воспаления в бронхиальном дереве. Такой вывод позволяет сделать рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в группе больных легкой БА с аллергией к клещам домашней пыли [11]. Было показано, что повторное ингаляционное воздействие низких доз аллергена не сопровождалось появлением симптомов, увеличением потребности в короткодействующих β_2 -агонистах, нарушением показателей ФВД как в группе пациентов, принимающих 400 мкг будесонида, так и на фоне плацебо. В то же время в группе плацебо воздействие низких доз аллергена привело к достоверно большему увеличению количества эозинофилов в мокроте и других маркеров воспаления, повышению бронхиальной гиперреактивности (снижение PC20 в тесте с метахолином) по сравнению с пациентами, которым проводилась терапия будесонидом. Эти данные убедительно свидетельствуют, что повторный контакт с низкими дозами аллергена, не сопровождаясь появлением симптомов БА, может активировать так называемое "тихое воспаление", уровень которого зависит от проводимой терапии иГКС.

На то, что не только симптомы, но и показатели ФВД не являются чувствительным индикатором активности воспаления в слизистой оболочке бронхов, указывает исследование *C. Ward et al.* [12]. В двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах 35 пациентов с персистирующей БА получали стабильную дозу флутиказона пропионата (750 мкг 2 раза в сут.) в течение года. Исходно, через 3 и 12 мес. оценивалась цитограмма бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), спирометрия, бронхиальная гиперреактивность (PD20 для метахолина в провокационном тесте), проводилась биопсия слизистой бронхов.

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму, хроническую
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их
сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Минздрава России № 1136-н/26 от 26.09.2008 «О государственной регистрации лекарственных средств, которые применяются в лечении острых приступов»
<http://www.gosmednadzor.ru/Medicines/docs/docs/1136-08-09-08-071.doc>
<http://www.gosmednadzor.ru/Medicines/docs/docs/117806279.03713-02979.doc>, дата вступления в силу 28.09.2008

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 30 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 (495) 411 78 01
факс: +7 (495) 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

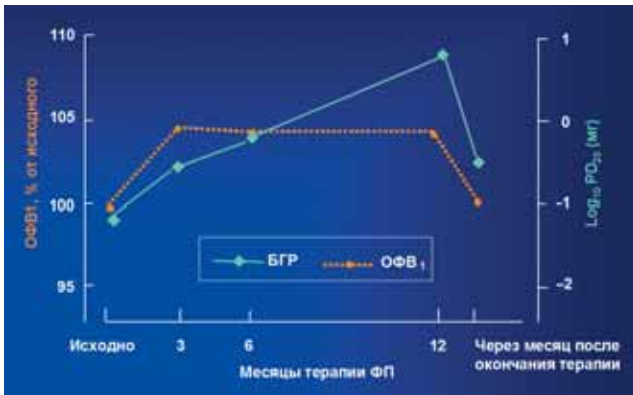


Рис.2 Показатели ОФВ₁ и бронхиальной гиперреактивности (PD20 для метахолина) на фоне 12-месячной терапии иГКС в стабильной дозе [15]

В течение первых 3 мес. показатели ОФВ₁ возрастали, но, выйдя на плато, в последующие 9 мес. оставались без изменения. В это же время число эозинофилов и тучных клеток в БАЛ у больных, получающих флутиказон, достоверно снижалось по сравнению с группой плацебо. Увеличение пороговой концентрации метахолина (PD20), отражая снижение гиперреактивности бронхов, подтверждало снижение интенсивности воспаления в дыхательных путях на протяжении всего лечебного периода (рис. 2). Другим важным фактом, продемонстрированным в данном исследовании, является принципиальная возможность терапевтического влияния на процессы ремоделирования. Так, толщина субэпителиальной базальной мембраны достоверно уменьшилась как по сравнению с исходным уровнем, так и группой плацебо только через 12 мес. лечения. Таким образом, для получения максимального снижения интенсивности воспаления и взаимосвязанных с ним гиперреактивности и ремоделирования бронхов необходима длительная терапия иГКС.

Согласно стратегии гибкого дозирования при учащении симптомов БА доза иГКС увеличивается на короткий срок (7–14 дней), достаточный для клинического улучшения состояния больного. Между тем, исследования, выполненные в последние годы, показали, что лечение, направленное на угнетение воспаления, является более эффективным в сравнении с терапией, ориентированной на контроль симптомов, и свидетельствуют о недостаточной обоснованности последней [13, 14]. В частности, в исследовании *J.K.Sont et al.* [14] сравнивалась частота легких обострений за 2-летний период у 75 больных с легкой / среднетяжелой БА, рандомизированных на 2 группы. В 1-й группе объем терапии изменялся согласно стандартному ступенчатому подходу, во 2-й — дополнительно учитывались 4 степени бронхиальной гиперреактивности. Пациенты, которым проводилось лечение, ориентированное на снижение бронхиальной гиперреактивности, и получавшие более продолжительную терапию фиксированными дозами иГКС на каждой ступени, имели почти в 2 раза меньшую частоту обострений в срав-

нении с пациентами, чья терапия была направлена на угнетение симптомов и улучшение функции легких: 0,23 и 0,43 обострений на человека в год, соответственно, $p = 0,03$.

Еще более демонстративным является исследование, в котором в качестве дополнительного индикатора для выбора объема терапии использовался уровень эозинофилии в индуцированной мокроте, а показателями эффективности в сравниваемых группах больных являлись тяжелые обострения в течение 12 мес. [13]. Как и в предыдущей работе 74 больных со среднетяжелой или тяжелой БА были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе лечение проводилось по стандартам Британского Торакального Общества (БТО), согласно которым доза иГКС определялась выраженностью симптомов и показателями ФВД. Во 2-й группе больных критерии выбора дозы иГКС дополнялись количеством эозинофилов в индуцированной мокроте. В течение 1 года пациенты осуществили 9 визитов, на которых пересматривалось проводимое лечение. Результаты исследования показали, что в группе больных, лечившихся по стандартам БТО, количество эозинофилов в мокроте было на 63 % выше, а тяжелые обострения более чем в 3 раза чаще по сравнению со второй группой, где дополнительно учитывался уровень эозинофильного воспаления (рис. 3). Заслуживает внимания то обстоятельство, что средняя доза иГКС в конечных точках между сравниваемыми группами больных не различалась.

Итак, терапия, направленная на контроль воспаления, требующая более продолжительного лечения стабильными дозами, как свидетельствуют цитируемые исследования, сопровождается лучшим контролем БА по сравнению с подходом, направленным на улучшение только симптоматики заболевания и функции легких.

В связи со сказанным заслуживает внимания еще один аспект обсуждаемой темы, связанный со стратегией гибкого дозирования, предполагающей кратковременное увеличение дозы иГКС при ухудшении течения астмы. Известно, что нарастание интенсив-

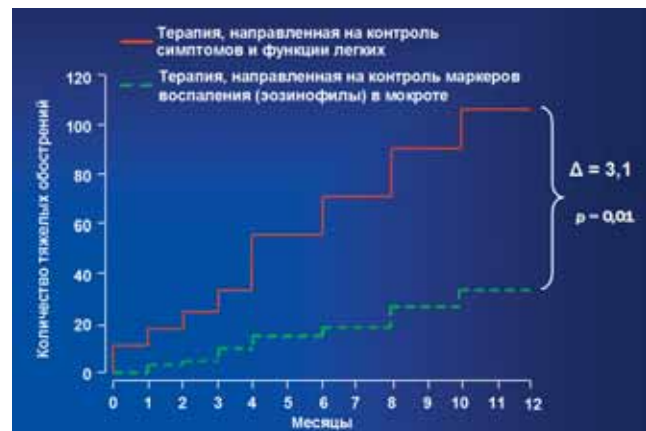


Рис. 3. Частота тяжелых обострений в сравниваемых группах больных [8]

ности воспаления под влиянием различных триггерных факторов опережает по времени развитие клинико-функциональных проявлений БА (рис. 4) [10]. Возникает вопрос: может ли кратковременное увеличение дозы иГКС при первых клинически очевидных признаках ухудшения течения астмы предотвратить ее обострение? В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых обсуждался этот вопрос, было показано, что даже удвоение дозы иГКС при первых признаках ухудшения течения БА не приводит к предотвращению обострений [15, 16].

В исследовании *T.W.Harrison et al.* [16] 390 больных БА мониторировали утреннюю ПСВ и симптомы астмы в течение 12 мес. При снижении ПСВ или увеличении частоты симптомов участники исследования удваивали дозу иГКС или в группе сравнения добавляли плацебо к получаемой дозе будесонида. Показателем эффективности являлось количество пациентов, которым в связи с обострением пришлось назначить перорально преднизолон. Достоверных различий между сравниваемыми группами выявить не удалось: на период обострения преднизолон назначался 11 % пациентов в группе удвоенного дозирования иГКС и 12 % пациентов в группе стабильного дозирования.

Аналогичные результаты были получены и в другом 6-месячном исследовании [15], выполненном в популяции 290 больных БА в период обострения. В одной фармакотерапевтической группе на фоне обострений сохранялась неизменная терапия, в другой — дозы иГКС удваивались. В обеих группах больных выраженность симптомов, частота ночных пробуждений и потребность в препарате скорой помощи за анализируемый период обострений была одинаковой.

Таким образом, результаты приведенных исследований показывают неэффективность кратковременного увеличения дозы иГКС в ответ на ухудшение симптомов БА и ставят под сомнение рациональность основанного на таком подходе режима гибкого дозирования комбинированной терапии иГКС + ДДБА в поддержании долговременного контроля над БА. Кроме того, приведенные данные позволяют согласиться с более широким обобщением *J.M.FitzGerald et al.* [7] о том, что кратковременное увеличение объема базисной терапии недостаточно для подавления воспаления и достижения утраченного контроля над астмой. Если же контроль над воспалением, а соответственно и течением БА потерян, то его невозможно достичь быстро и за короткие сроки. Следовательно, целью лечения астмы должен быть длительный контроль воспаления, а подход, направленный на снижение объема базисной терапии до минимального, контролирующего только симптомы, является недостаточно обоснованным.

Завершая настоящий обзор и обобщая приведенные выше данные можно сформулировать ряд поло-

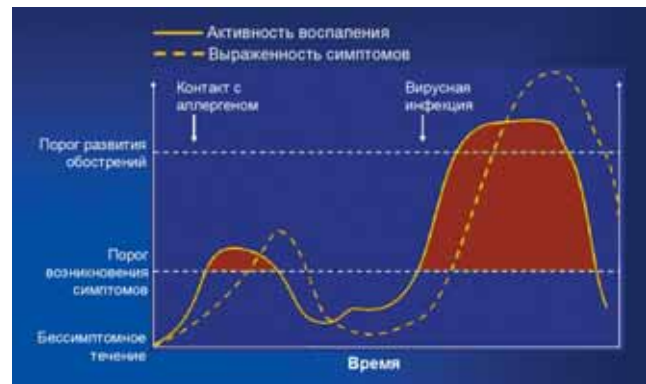


Рис. 4. Временное соотношение развития воспаления и симптомов у больных БА под влиянием различных триггеров [12]

жений, касающихся стратегии длительной терапии БА комбинированными препаратами иГКС + ДДБА в стабильных дозах.

Выраженность и динамика симптомов в процессе лечения БА недостаточно информативны в отношении интенсивности сохраняющегося воспаления.

Терапевтическая стратегия (дозовый режим и длительность назначения иГКС), определяемая только на основании оценки симптомов и показателей ФВД, может быть недостаточно адекватной уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве.

Оптимальная терапия должна основываться не только на контроле симптомов, но также и воспаления, лежащего в основе астмы.

Для достижения максимального эффекта в отношении бронхиальной гиперреактивности, обусловленной хроническим воспалением, и ремоделирования дыхательных путей необходима длительная комбинированная терапия с использованием адекватных доз иГКС.

Стратегия длительного стабильного дозирования иГКС в лечении БА наиболее полно соответствует указанным выше требованиям, а ее доказательная база основывается на многочисленных исследованиях, касающихся не только оценки клинико-функционального статуса больных, но и влияния фармакотерапии на различные механизмы воспаления, бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования бронхов.

В крупномасштабном исследовании GOAL было доказано, что стратегия терапии, направленная на достижение полного контроля над БА путем ступенчатого увеличения дозы ФП / С с последующим длительным поддержанием стабильной дозы препарата, позволяет почти у 80 % пациентов достигнуть хорошего контроля над БА, рекомендованного *GINA*, а у половины из них — максимально возможного, полного контроля.

Таким образом, стратегия длительного стабильного дозирования иГКС в комбинации с ДДБА соответствует современным международным рекомендациям по достижению контроля над БА, под которым понимается совокупность хорошо известных клинико-

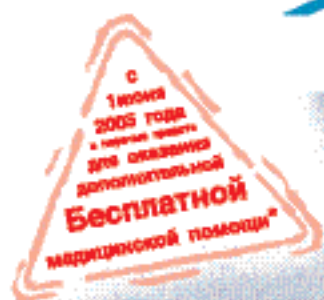
функциональных параметров. По достижении контролируемого течения БА необходимо, чтобы пациент продолжал использовать стабильные дозы средств базисной терапии, а врач периодически производил оценку течения заболевания и при необходимости коррекцию лечения [1].

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ М.: Атмосфера; — 2002.
2. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58 (suppl. 1): i1–i94.
3. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
4. FitzGerald J.M., Sears M.R., Boulet L.P. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (8): 427–434.
5. Leuppi J.D., Salzberg M., Meyer L. et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide / formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. Swiss. Med. Wkly 2003; 133: 302–329.
6. Aalbers R., Backer V., Kava T.T. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol compared with fixed-dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20 (2): 225–240.
7. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows RMA. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.
8. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur. Respir. J. 2000; 21 (1): 226–235.
9. Woolcock A.J. What are the important questions in the treatment of asthma? Clin. Exp. Allergy Rev. 2001; 1 (2): 62–64.
10. Pedersen S. Presented at ERS, Copenhagen, September 18, 2005.
11. de Kluijver J., Evertse C.E., Schrumpf J.A. et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low dose allergen exposure in asthma: Protection by inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 294–300.
12. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002; 57 (4): 309–316.
13. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1715–1721.
14. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1043–1051.
15. FitzGerald J.M., Becker A., Sears M. et al. Doubling the dose of budesonide ver sus maintenance treatment in asthma exacerbations. Thorax 2004; 59: 550–556.
16. Harrison T.W., Osborne J., Newton S., Tattersfield A.E. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: Randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 271–275.

Поступила 13.03.2006
© Черняк Б.А., 2006
УДК 616.248-085

 **ТАВАНИК®**
(левофлоксацин)



www.tavanic.ru

1

Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.

главное — победа, а не участие


sanofi aventis
Здоровье — это жизнь

Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.