

ЭНДОТИПЫ И ФЕНОТИПЫ АСТМЫ – ОТ АЛГОРИТМА ОБСЛЕДОВАНИЯ ДО ПОДБОРА ТЕРАПИИ

С 18 по 20 февраля 2015 г. в Москве прошел XIII Международный конгресс Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, в рамках которого состоялся симпозиум «Эндоотипы и фенотипы астмы – от алгоритма обследования до подбора терапии», посвященный современным подходам к диагностике и лечению пациентов с бронхиальной астмой.

Со вступительной речью выступил председатель симпозиума д.м.н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Борис Анатольевич Черняк:

– В течение последнего десятилетия мы имеем дело с персонализированным подходом в медицине. GINA в последнюю свою редакцию внесла небольшое, на первый взгляд, но очень существенное изменение в определение бронхиальной астмы (БА). Ключевым стало слово «гетерогенное». То есть астма является гетерогенным заболеванием. А дальше – привычное нам «хроническое воспаление, протекающее с симптомами...» и т. д. И в этой же редакции GINA впервые определенно начала говорить о том, что существует фенотип аллергической астмы, фенотип неаллергической бронхиальной астмы, астма с поздним дебютом, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией, астма на фоне ожирения, синдром перекреста (астмы и ХОБЛ) и т. д.

Фенотип – это совокупность характеристик, развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов под воздействием окружающей среды. Понимание, что астма – гетерогенное заболевание, существует довольно давно. Еще в 20-х гг. прошлого столетия профессор Rackemann выделял по меньшей мере 2 формы БА – экзогенную и эндогенную. Профессора Адо и Булатов говорили про atopическую и неatopическую формы БА. Профессор Федосеев в 1977 г. уже дифференцировал БА на клинико-патогенетические варианты. И большинство вариантов (фенотипов, как теперь принято говорить) уже тогда им упоминались: atopический, аспириновый, дисгормональный (включая дизовариальный), холинергический и т. д. Таким образом, сегодня мы говорим о тех же вещах, но с позиции современной медицинской науки, с позиции доказательной медицины. При этом я хотел бы подчеркнуть одно новое для нас сегодня понятие, которое часто сопряжено с фенотипом, – эндотип. Если фенотипы воспринимают часто как внешнее проявление той или иной патологии, то эндотип – это подтип или субгруппа заболеваний, характеризующиеся уникальным или отличительным патофизиологическим (патогенетическим) механизмом, определяющим в значительной степени ответ на лечение. Профессор S. Wenzel – одна из крупнейших специалистов по гетерогенности астмы – совсем недавно охарактеризовала эволюцию представ-

лений о фенотипах и эндотипах астмы. В основе этих представлений лежит фенотип астмы как совокупность клинических и физиологических признаков, а дальше мы можем углубляться до молекулярного уровня, говоря о молекулярных фенотипах, которые включают связанные с клиническими проявлениями патобиологические характеристики и маркеры. Но если мы выделяем конкретный патобиологический маркер, который может явиться субстратом или основанием для патогенетической терапии, то это уже можно называть эндотипом. Классический вариант, иллюстрирующий эту ситуацию, – atopическая БА с маркером на уровне молекулярной характеристики, когда мы можем назначать омализумаб, или эозинофильная астма, когда имеется повышенный уровень интерлейкина-5 и назначаются антиинтерлейкиновые препараты.

Контроль астмы – это две составляющие: контроль факторов риска заболевания и учет проблем, связанных с проведением терапии. Факторы риска: риносинусит, ГЭРБ, ожирение, обструктивное апноэ сна, депрессия

Wenzel предложила на основании молекулярного эндотипирования в рамках эндотипов TH2 и неTH2 выделять определенные фенотипы БА. Для TH2 это аллергическая астма (в т. ч. ее вариант – atopическая астма), аспириновая БА, которая может сочетаться с atopией. Сюда же частично относится синдром перекреста (atopическая БА в сочетании с ХОБЛ). Это все – TH2-эндотип, который объединяет различные варианты бронхиальной астмы и эозинофильного воспаления. НеTH2-эндотип – это астма с очень поздним дебютом, астма с ожирением, астма у курильщиков или астма нейтрофильная у некурящих людей. Сюда же входит очень интересный, малоизученный в молекулярном плане вариант, когда речь идет о негранулоцитарном или малогранулоцитарном воспалении.

Почему же нам так важны эти фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы? Ответ очевиден: разные этиологические факторы и факторы риска, разное течение заболевания обуславливают разные подходы к терапии и разный ответ на лечение и, соответственно, прогноз.

Д.м.н. главный аллерголог Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Приволжского Федерального округа профессор Рустем Салахович Фассахов выступил с докладом «Атопическая астма: клиническая характеристика и возможности современной терапии»:

– Атопия – это генетическая предрасположенность к аллергическим заболеваниям, обусловленная гиперпродукцией IgE-антител к аллергенам. Важнейшим отличительным признаком атопии является наследственная предрасположенность. Хорошо знакомые причины атопической астмы – это домашние аллергены, источниками которых служат животные, клещи домашней пыли, споры плесневых грибов и т. д.

Какие клинические особенности выделяются у атопической БА? Считается, что типичен старт заболевания в детском возрасте, но на самом деле так происходит не всегда. В большинстве случаев воспалительный процесс в бронхах носит эозинофильный характер. Началу заболевания, как правило, предшествует аллергический ринит. Он выявляется практически у 100% больных с атопической БА.

Обсудим GINA в редакции 2014 г. Документ можно назвать революционным. Он категорически отличается от своих предыдущих версий. Надо сказать, что главный отличительный признак новой редакции – это приближенность к жизни.

На *рисунке 1* вы можете увидеть все основные изменения, появившиеся в GINA 2014 г. Как уже было сказано ранее, наконец-то в определении астмы прозвучало, что

это гетерогенное заболевание. Среди основных изменений в GINA – также акцент на нефармакологическое влияние на БА. Если говорить о диагностике астмы, отмечено, что симптомы заболевания могут появляться при контакте с аллергенами. Для атопической астмы связь заболевания с контактом с аллергенами – очень важный признак.

Важный момент в диагностике БА – наличие вариабельной обструкции. Для этого мы исследуем функцию внешнего дыхания пациента. Если первоначальное исследование дало отрицательный результат, необходимо повторить его в период наличия симптомов (сезон цветения, контакт с животными) либо после отмены бронхолитических препаратов.

Контроль астмы – это две составляющие: контроль факторов риска заболевания и учет проблем, связанных с проведением терапии. Факторы риска: риносинусит, ГЭРБ, ожирение, обструктивное апноэ сна, депрессия. Все это может утяжелять симптомы БА и ухудшать качество жизни.

Что подразумевается под проблемами, связанными с проведением терапии? Приверженность к терапии, правильность выполнения техники ингаляций, отношение больного к своему заболеванию и т. д. Очень важно выяснить, правильно ли проводится элиминационная терапия. Проводится ли она вообще? Сохранение контакта с аллергенами – это фактор риска необратимой обструкции.

Как оценивается степень тяжести астмы? Ретроспективно по объему проводимой для контроля симптомов и обострений терапии в течение нескольких месяцев.

Рисунок 1. GINA, 2014: основные изменения

■ Диагноз

- Новое определение БА для клинической практики
- Подтверждение диагноза астмы для предупреждения неадекватной терапии (от отсутствия таковой до неоправданного назначения)

■ Контроль астмы

- Выделение двух составляющих: контроль симптомов + факторы риска неблагоприятных исходов

■ Практический и всесторонний подход к ведению больных

- Лечение, направленное на контроль симптомов и минимизацию рисков
- Цикл ведения больных: оценка, коррекция терапии, оценка реакции на лечение
- Прежде чем повышать терапию на ступень вверх, оценить возможности уже получаемой больным терапии, проверив технику использования ингалятора и приверженность больного к терапии
- Рассмотреть возможность нефармакологического влияния на течение астмы, в т. ч. исключение факторов риска и влияния сопутствующих заболеваний – элиминационный режим

■ Обострения астмы

- Новое в алгоритме терапии, пересмотренные рекомендации по письменному плану действий

■ Синдром перекреста «Астма ХОБЛ» (Asthma-COPD overlap, ACOS)

■ Пересмотренный подход к оценке свистящего дыхания у детей

Источник: GINA, 2014, www.ginasthma.org.

Тяжесть БА может изменяться с течением времени. Например, терапия ринита существенно улучшает состояние больного БА. Что важно, когда мы начинаем оценивать проводимую терапию? В зависимости от результатов лечения проводится коррекция терапии, в т. ч. нефармакологическая. То есть соблюдение элиминационного режима, техника проведения ингаляций и т. д.

Что нового в вопросах терапии БА в последней редакции GINA? На второй ступени появляются группы препаратов (антагонисты лейкотриеновых рецепторов и КДБА), которые могут быть использованы у больных с БА и аллергическим ринитом. Периодический прием ИГКС и КДБА по потребности у больных с чисто пыльцевой БА при отсутствии симптомов вне сезона; назначение ИГКС сразу с появлением симптомов и продолжение терапии не менее 4 нед. после завершения сезона. Как я уже сказал, это новые аспекты терапии БА в редакции GINA-2014, но вполне привычные для наших специалистов.

На третьей ступени есть серьезные изменения, касающиеся базисной терапии. Например, комбинация низких доз ИГКС плюс формотерол – как препараты поддержки, так и по потребности.

Астма – это заболевание вариабельное. Обострения могут возникать даже у пациентов с контролируемой БА под воздействием тех или иных триггеров. Но обострения можно предотвратить, увеличив дозу ИГКС в 4 раза. То есть причина увеличения дозы ИГКС – массивный и длительный контакт с триггером (например, в сезон цветения). Причина для увеличения дозы ДДБА – превентивное использование перед краткосрочными контактами с аллергенами.

На 4-й ступени на первый план выходит терапия комбинированными препаратами ИГКС с ДДБА. Одна из таких комбинаций – это Форадил Комби, содержащий в себе формотерол (12 мг) и будесонид (200 или 400 мкг). Он прекрасно вписывается в рекомендации GINA-2014

(рис. 2). Его дозировки отлично встраиваются и в терапию 3-й ступени, и 4-й, и 5-й. На 5-й ступени мы можем подбирать дозировку формотерола и/или будесонида индивидуально. Дозу Форадила Комби можно как повышать, так и понижать. Раздельные ингаляции позволяют нам изменять дозировку каждого компонента в отдельности. Форадил Комби отлично подходит как для терапии впервые выявленной БА, так и в том случае, когда мы вынуждены больному менять один препарат на другой в силу тех или иных обстоятельств.

Пятая ступень терапии БА – очень важная. Первая рекомендация – направление больного к специалисту на обследование. О чем это говорит? Первые четыре ступени лечит врач первичного клинического звена. И только на 5-й ступени вы отправляете больного к пульмонологу или аллергологу. Опять же, эксперты напоминают нам, что необходимо проверить технику использования ингалятора.

На 5-й ступени возможно использование препарата омализумаб (антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина E) у пациентов с подтвержденной аллергической БА, не поддающейся контролю терапией 4-й ступени. Выбор пациентов для такой терапии прост – он назначается тем больным, у которых не достигается контроль над заболеванием даже при самой адекватной, современной, правильно выполняемой терапии, в т. ч. комбинированным ингаляционным препаратом. Исследования INNOVATE и PERSIST показали лучший контроль астмы, снижение количества обострений и улучшение качества жизни у получающих препарат больных с аллергической астмой.

Резюмируя вышесказанное, хочу еще раз подчеркнуть, что большинство из новых рекомендаций GINA мы уже давно успешно используем. И это говорит о том, что мы ведем работу в правильном направлении, а экспертные рекомендации максимально приближаются к существующим реалиям.

Рисунок 2. Схема ступенчатой терапии БА (GINA, 2014)



К.м.н., доцент кафедры аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования Ирина Ивановна Воржева выступила с докладом «Аспириновая астма: алгоритм диагностики и особенности лечения»:

– Аспириновая бронхиальная астма (БА) была описана еще в начале прошлого века. Во второй половине XX столетия она получила название аспириновой, или астматической, триады, что отражало три главных признака этой болезни: наличие астмы, риносинусита (чаще всего полипозного) и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая проявляется приступами удушья и назальной симптоматикой. В начале XXI в. появился другой термин «аспирин-индуцированное респираторное заболевание». Этот термин отражает сложившееся понимание, что астма и риносинусит сочетаются не случайно, а имеют очень тесные патогенетические связи, другими словами: одни воздушные пути, одна болезнь. При этом описано уже достаточное количество случаев развития непереносимости АСК у пациентов с риносинуситом без астмы. И наконец, возникает относительно новое понятие – НПВП*-индуцированное респираторное заболевание, или NERD (от англ. nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease), которое подчеркивает, что триггером может являться не только АСК, но и НПВП, относящиеся к ингибиторам циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1). И поэтому при NERD наблюдается очень широкий перекрест реакций гиперчувствительности с различными неселективными НПВП.

В настоящее время выделяют пять вариантов гиперчувствительности к АСК и НПВП. NERD относится к неаллергической, неиммунологической гиперчувствительности, в основе которой лежат генетически обусловленные нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

НПВП – лишь часть триггеров аспириновой БА. Кроме них, обсуждаются и другие различные пусковые механизмы: персистенция респираторных вирусов, стимуляция синтеза IgE и эозинофильного воспаления антигенами золотистого стафилококка и т. д. Распространенность NERD в общей популяции невелика (0,3-0,6%), а вот от общего количества больных БА, по данным анамнеза NERD, составляет 11%, в то время как при проведении провокационных тестов частота его возрастает до 21–28%.

Типичная клиническая картина NERD включает БА, гиперпластический риносинусит, полипоз полости носа и придаточных пазух (полипоз, правда, не является облигатным признаком) и характерную эозинофильную инфильтрацию слизистой респираторного тракта. Главным маркером этой болезни является гиперчувствительность к АСК и НПВП с проявлениями в виде симптомов астмы и/или ринита.

Типичным возрастом дебюта аспириновой астмы считается 20–40 лет. Но нередко аспириновая астма бывает вариантом поздно возникшей БА. Для нее характерно персистирующее, недостаточно контролируемое течение с частыми обострениями, в т. ч. вирус-индуциро-

ванными. При тяжелом течении может формироваться необратимая бронхиальная обструкция и стероидная зависимость. Аспириновая астма нередко развивается на фоне атопии (до 70% случаев).

Диагностика NERD в рутинной практике достаточно проста: это анамнез БА, сочетающейся с выраженной патологией верхних дыхательных путей, а также респираторные симптомы, обостряющиеся после применения АСК и/или НПВП. Используются рутинные лабораторные исследования для выявления эозинофилии: общий анализ крови, риноцитогамма, анализ мокроты. Риноскопия и назальная эндоскопия позволяют обнаружить гипертрофию слизистой полости носа или полипоз. Компьютерная томография носа и придаточных пазух выявляет гиперпластический или полипозный риносинусит.

Диагностика NERD в рутинной практике достаточно проста: это анамнез БА, сочетающейся с выраженной патологией верхних дыхательных путей, а также респираторные симптомы, обостряющиеся после применения АСК и/или НПВП

Предположение об аспириновой БА должно, конечно, возникать при всех случаях БА, сочетающейся с полипозным риносинуситом. В то же время можно даже у больных с отсутствием полипозного риносинусита заподозрить формирование NERD, если течение БА становится неконтролируемым на фоне применения АСК и НПВП.

Диагностика гиперчувствительности к НПВП базируется в первую очередь на данных анамнеза. Провокационный тест (золотым стандартом является пероральный) применяется при наличии клинических признаков NERD, но при отсутствии четких указаний в анамнезе на гиперчувствительность к аспирину и НПВП. Кожные пробы с АСК и НПВП не проводятся, т. к. механизм гиперчувствительности при NERD не является иммунологическим.

Лабораторная диагностика пока не получила широкого распространения, включая и тест активации базофилов, что обусловлено недостаточной доказательной базой в отношении чувствительности, специфичности и воспроизводимости предлагаемых методов.

Принципы лечения NERD складываются из противовоспалительной терапии патологии верхних и нижних дыхательных путей, из исключения АСК и неселективных НПВП и ограничения приема природных салицилатов. В некоторых случаях для снижения чувствительности к аспирину и НПВП имеются показания к десенситизации АСК. И наконец, новое направление – терапия биологическими препаратами.

Фармакотерапия аспириновой БА полностью соответствует принципам ступенчатого подхода к лечению астмы. И поскольку аспириновая астма чаще всего характеризуется среднетяжелым и тяжелым персистирующим течением, то лечение, как правило, соответствует 3–5-й ступени

* Нестероидные противовоспалительные препараты.

по GINA. Это комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) на всех ступенях. И если этого недостаточно, то, прежде чем повышать дозы, усиливают терапию антилейкотриеновыми препаратами. На 5-й ступени добавляют омализумаб или низкие дозы пероральных ГКС. Точки приложения действия противовоспалительных препаратов показаны на *рисунке 3*. Кортикостероиды прерывают всю цепочку метаболизма активации арахидоновой кислоты в самом начале. Ингибиторы 5-липоксигеназы в РФ не зарегистрированы, поэтому мы чаще всего пользуемся антагонистами рецепторов цистеиниловых лейкотриенов. Это препараты, которые действуют в первую очередь в отношении рецепторов лейкотриена D₄, в меньшей степени – С₄ и Е₄. Антилейкотриеновые препараты применяются как для лечения астмы, так и для риносинусита. Однако они используются только в комбинации с кортикостероидами. Монотерапия антилейкотриеновыми препаратами не позволяет при NERD достичь полноценного контроля над сложными механизмами воспаления. В то же время добавление монтелукаста к назальным кортикостероидами уменьшает частоту рецидивов полипоза носа после функциональной эндоскопической хирургии.

Новые направления в лечении NERD – целевая терапия. Используются моноклональные антитела к IgE (омализумаб). Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало уменьшение выраженности симптомов риносинусита и астмы (блокада носа, ринорея, одышка), улучшение обоняния и качества жизни, уменьшение размера полипов (по данным

компьютерной томографии). В другом открытом исследовании, кроме улучшения клинко-функционального статуса, было показано еще и повышение толерантности к АСК.

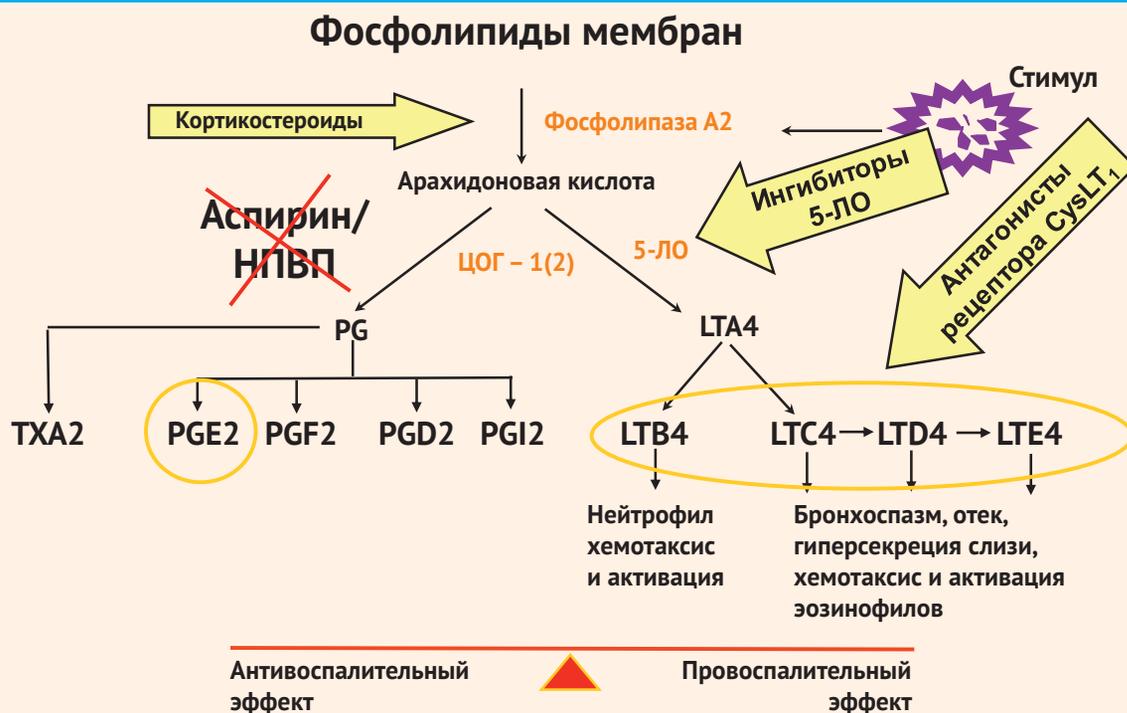
Что касается моноклональных антител к IL-5 (меполизумаб), то, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, отмечалось уменьшение симптомов полипозного риносинусита и размера самих полипов, а также снижение эозинофилии в мокроте у больных БА.

Следует сказать, что NERD является вариантом болезни, требующим особых подходов к диагностике и лечению. Далеко не всегда наблюдается типичная астматическая триада, что затрудняет диагностику

На *рисунке 4* представлены факторы риска обострений БА и развития фиксированной обструкции, которые надо обязательно учитывать при ведении пациентов с аспириновой астмой.

Следует сказать, что NERD является вариантом болезни, требующим особых подходов к диагностике и лечению. Далеко не всегда наблюдается типичная астматическая триада, что затрудняет диагностику. АСК и НПВП широко применяются в терапии многих заболеваний, поэтому гиподиагностика NERD способствует прогрессированию БА и может представлять угрозу для жизни пациента.

Рисунок 3. Место действия противовоспалительных ЛС на каскад арахидоновой кислоты



Narayanankutty A. et al. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD), Clin Biochem. 2013 May; 46(7-8): 566–78.

Рисунок 4. Факторы риска БА, связанные с неблагоприятным прогнозом

■ Факторы риска обострений

- Интубация легких и ИВЛ в анамнезе
- Неконтролируемая бронхиальная астма
- ≥ 1 обострения за последний год
- Чрезмерное использование КДБА ($>1 \times 200$ доз ингалятора в месяц)
- Неадекватная терапия ИГКС
- Низкий ОФВ₁, особенно менее 60% от должного
- Психологические или социоэкономические факторы
- Неправильная техника ингаляции/низкая приверженность к лечению
- Курение
- Сочетанная патология: ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия
- Беременность
- Эозинофилия мокроты или крови

■ Факторы риска фиксированной обструкции

- Отсутствие терапии ИГКС, курение, профессиональные факторы, низкий ОФВ₁, гиперсекреция мокроты, эозинофилия мокроты или крови

■ Факторы риска лекарственных побочных эффектов

- Частое использование оральных глюкокортикостероидов, высокие дозы ИГКС, ингибиторов цитохрома P450

ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КДБА – короткодействующие бета-агонисты
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

* Исключая препараты, принимаемые профилактически перед физической нагрузкой

Источник: GINA, 2014, www.ginasthma.org

Элиминация АСК/НПВП и природных салицилатов не приводит к ремиссии, т. к. механизмы воспаления при аспириновой БА обусловлены влиянием многих факторов.

Для достижения контроля аспириновой БА необходима одновременная терапия воспаления верхних и нижних дыхательных путей, что в результате позволяет снизить суммарную суточную дозу кортикостероидов.

Контролируемые исследования показали, что доставка ИГКС и ДДБА в комбинированном ингаляторе так же эффективна, как и прием каждого препарата по отдельности (GINA-2014). Современные комбинированные препараты ИГКС/ДДБА улучшают клинико-функциональный статус и качество жизни большинства пациентов, в т. ч. с тяжелой аспириновой БА.

Результаты российских исследований показали быстрое достижение контролируемого течения БА с помощью комбинации формотерола и будесонида (препарат Форадил Комби) при БА средней степени тяжести и при тяжелой форме БА (рис. 5–6).

Оценка техники ингаляции и использование ингаляторов, которые обеспечивают надежную легочную депозицию, имеют важное значение в достижении контроля астмы (рис. 7).

При плохо контролируемой астме рационально использование физиологической методики ингаляции (сначала бронходилататор, затем кортикостероид), тогда увеличивается депозиция кортикостероида и потенцируется противовоспалительный эффект.

Б.А. Черняк, доклад «Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: синдром перекреста»:

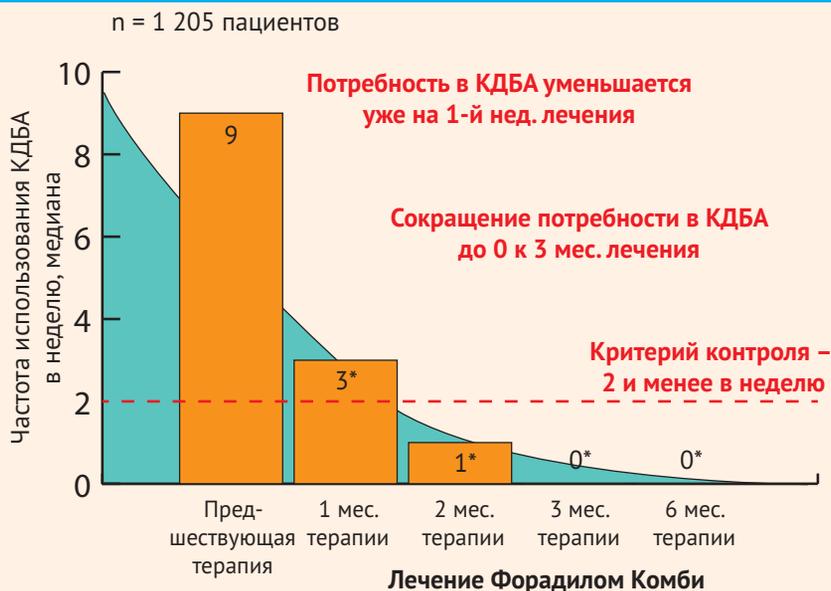
– Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких – сочетание этих двух заболеваний известно давно. Но проблема настолько значима, что два коллектива экспертов в области пульмонологии – GINA и GOLD – издали недавно документ, где рассматривается именно этот вопрос. Ключевые моменты в определении синдрома перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ (СПАХ) – постоянное ограничение воздушного потока и ряд симптомов, которые связаны с астмой, а также признаками, характерными для ХОБЛ. Соответственно, СПАХ диагностируется при наличии клинических признаков, соответствующих как БА, так и ХОБЛ.

Это сочетание, по данным разных авторов, в различных популяциях варьируется от 15 до 55%. Речь идет не просто о сочетании двух распространенных и тяжелых заболеваний. Синдром взаимного отягощения приводит к более тяжелому течению заболевания, чем просто БА или ХОБЛ:

- более частым обострениям,
- более низкому качеству жизни,
- более быстрому снижению функции легких,
- более высокой смертности,
- большему объему использования ресурсов здравоохранения.

Каковы клинические особенности синдрома перекреста? Обычно это пациент старше 40 лет (хотя в целом это категория больных моложе, чем при изолированной

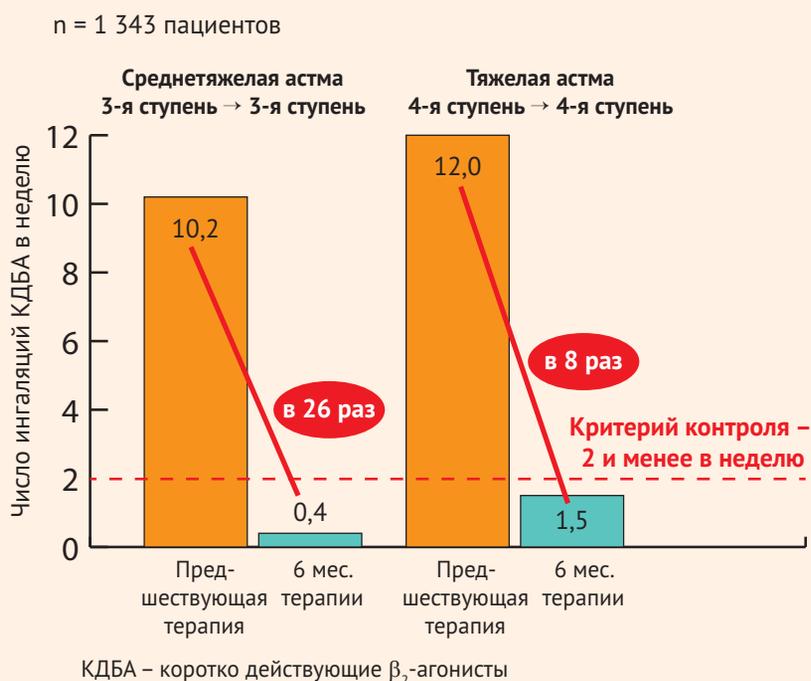
Рисунок 5. Сокращение частоты использования КДБА на фоне терапии Форадилем Комби



КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты
* $p < 0,001$ с исходными значениями

Чучалин А.Г., Визель А.А. с соавт. Результаты открытого проспективного наблюдательного исследования по изучению эффективности, безопасности и удобства использования Форадила Комби у пациентов с бронхиальной астмой. Пульмонология и аллергология, 2011; 2, с. 12-17

Рисунок 6. Снижение потребности в КДБА на фоне терапии Форадилем Комби



КДБА – коротко действующие β_2 -агонисты

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Клинико-экономическая оценка применения свободной комбинации ингаляционного глюкокортикоида будесонида и β_2 -агониста длительного действия формотерола при лечении бронхиальной астмы, Практическая фармакоэкономика, 2014, Т 1, с. 27-40

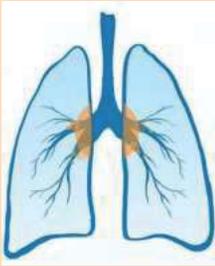
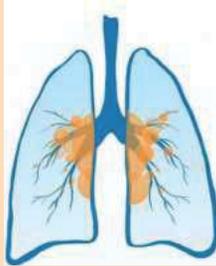
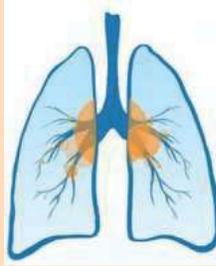
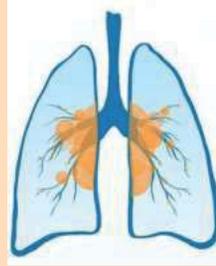
ХОБЛ) с клинико-функциональными параметрами ХОБЛ, у которых ранее диагностировалась БА. ХОБЛ при СПАХ развивается в более молодом возрасте, даже при меньшей продолжительности и интенсивности курения. Выделяют 2 фенотипа СПАХ: эозинофильный и нейтрофильный, которые различаются ответом на терапию ИГКС.

Синдромальный подход к диагнозу сочетания БА и ХОБЛ построен на том, что учитываются симптомы, характерные для астмы, и симптомы, характерные для ХОБЛ (рис. 8). Если имеются более чем 3 симптома, характерных для астмы, и 3 и более, характерных для ХОБЛ, то, как правило, этого достаточно, чтобы весьма обоснованно заподозрить сочетание этих заболеваний и синдром перекреста БА и ХОБЛ.

Когда речь идет о СПАХ, то образ больного может быть следующим: во-первых, возраст начала обычно ≥ 40 лет, но может быть дебют и ранее. Во-вторых, характер респираторных симптомов, в т. ч. одышки при физической нагрузке: эти симптомы постоянные, но сочетаются с выраженной вариабельностью. Функция легких: ограничение воздушного потока не полностью обратимо, но опять же имеется вариабельность. Вне обострений наблюдается постоянное ограничение воздушного потока ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$). В анамнезе заболевания, в семейном анамнезе – часто ранее диагностированная БА, аллергия и/или неблагоприятные воздействия. Заболевание протекает с типичным прогрессированием и имеет высокую потребность в медикаментозной терапии. При этом даже на фоне лечения симптомы купируются не полностью. Обострения могут быть частыми, но уменьшаются на фоне лечения. Сопутствующие заболевания способствуют ухудшению течения СПАХ. Лучевая диагностика проводится так же, как и при ХОБЛ. При исследовании мокроты обнаруживаются эозинофилы и/или нейтрофилы.

На что следует обращать внимание из дополнительной диагностики? Еще до недавнего времени показатель бронхиальной гиперреактивности позиционировался как своего

Рисунок 7. Показатели легочной депозиции и ее вариабельности при использовании различных типов ингаляторов, по данным радиоизотопных методов исследования

	ДАИ ¹	Турбухалер ¹	Мультидиск ²	Аэролайзер ³
Легочная депозиция, % от меренной дозы	5% 	21% 	14% 	20% 
Вариабельность легочной депозиции	47%	19%	37%	<10%

ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

1. Borgström I. et al. Variability in lung deposition of inhaled drug, within and between asthmatic patients, with a pMDI and a dry powder inhaler, Turbuhaler, International.

Journal of Pharmaceutics, Volume 193, Issue 2, 5 January 2000: 227–230.

2. Borgström I. et al. Idealthalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler, Int J Clin Pract, December 2005, 59, 12: 1488–1495.

3. Meyer T, Brand P, Ehlich H et al. Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data. J Aerosol Med. 2004 Spring; 17(1): 43–9.

рода «водораздел» между БА и ХОБЛ. Бронхиальная гиперреактивность считалась признаком БА и была нехарактерна для ХОБЛ. На самом деле, в последние годы стало ясно, что этот показатель не имеет диагностического значения. Просто при БА показатель бронхиальной гиперреактивности выше. Бронхиальная гиперреактивность имеет место почти в 90% случаев при ХОБЛ!

Актуальным при СПАХ является компьютерно-томографическое исследование высокого разрешения. Оно позволяет подчеркнуть, что имеет место не просто гиперинфляция легких, которая может отмечаться у больных астмой, не просто повышенная воздушность, а признаки эмфизематозных изменений. На *рисунке 9* представлены методы дополнительного обследования.

Диагноз СПАХ строится на обнаружении клинических признаков и БА, и ХОБЛ, которые подтверждаются необратимостью бронхиальной обструкции и наличием (если имеются) признаков эмфиземы. Точно так же строится и терапия – на тех основаниях, которые есть для БА и для ХОБЛ.

Базисная фармакотерапия, включающая сочетание ИГКС с длительно действующими бронходилататорами. Если мы при БА можем в некоторых случаях проводить монотерапию ИГКС, то у пациентов с синдромом перекреста не должна проводиться монотерапия ИГКС или бронходилататорами. Всегда ИГКС должны сочетаться с длительно действующими бронхолитиками.

Другие важные стратегии лечения:

- отказ от курения,
- легочная реабилитация,
- вакцинация,
- лечение сопутствующих заболеваний.

Поскольку синдром перекреста отличается от «чистой», изолированной БА тем, что там присутствует ХОБЛ, программа реабилитации имеет чрезвычайно важное значение, нередко не менее значимое, чем фармакотерапия. Для успеха реабилитационных программ при ХОБЛ важное значение имеет адекватная медикаментозная терапия. В исследованиях было показано положительное влияние комбинации формотерола/будесонида на переносимость физической нагрузки и уровень одышки.

Еще один важный аспект – бронхопротективный эффект длительно действующих бронхолитиков. Обычно мы говорим о бронходилатирующих эффектах как об очень значимых. Но важна роль препарата и в профилактике возникновения бронхоконстрикции под воздействием различных факторов внешней среды. Длительно действующим бета-2-агонистам (ДДБА) и длительно действующим холинолитикам (ДДХЛ) отдается предпочтение в терапии таких пациентов.

Следует сказать несколько слов про использование холинергических препаратов при ХОБЛ, синдроме перекреста и при БА. Есть схема – участие парасимпатической нервной системы в патогенезе БА и ХОБЛ, которую приводит в своих работах профессор P. Barnes (*рис. 10*). Здесь показана не только роль парасимпатической нервной системы в формировании повышенного тонуса бронхиального дерева и бронхоспазма, но и то, что холинергические рецепторы являются воспринимающим рецепторным полем при различных ирритативных воздействиях, что ведет к рефлекторному выбросу ацетилхолина с последующим каскадом патологических реакций. С этим связаны предпосылки к использованию

антихолинергических препаратов при бронхообструктивной патологии:

- Холинергические механизмы участвуют в патогенезе ХОБЛ, БА, СПАХ.
- Влияние на ФВД (бронходилатация, снижение гиперинфляции).
- Снижают бронхиальную гиперреактивность и оказывают бронхопротективный эффект (метахолиновая бронхоконстрикция, β-блокаторы).

- Регулярное использование уменьшает гипертрофию гладких мышц дыхательных путей (профилактика ремоделирования бронхов и вторичной бронхиальной гиперреактивности).
- Уменьшение холинергически-опосредованной секреции слизи и ингибирование гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез.
- Снижение нейтрофильного ответа в нижних дыхательных путях.

Рисунок 8. Синдромальный подход к диагностике СПАХ

Наличие у пациента ≥ 3 признаков, характерных как для астмы, так и для ХОБЛ, позволяет с высокой степенью вероятности рассматривать это как синдром перекреста астмы и ХОБЛ

	Астма	ХОБЛ
Возраст дебюта	• До 20 лет	• После 40 лет
Характер симптомов	• Варьируют по минутам, часам, дням • Ухудшение ночью или в ранние утренние часы • Во время физической нагрузки, эмоций (включая смех), контакт с пылью, аллергенами	• Персистируют, несмотря на лечение • Дневные симптомы и одышка при физической нагрузке • Хронический кашель и мокрота предшествуют одышке, обычно не связаны с триггерами
ФВД	• Вариабельные ограничения воздушного потока (спирометрия или пикфлоуметрия)	• Персистирующее ограничение воздушного потока (постбронходил. ФВ1/ФЖЕЛ < 0,7)
ФВД вне симптомов	• Не нарушена	• Снижена
Анамнез заболевания или семейный анамнез	• Ранее диагностировалась астма • БА или другие аллергические заболевания (ринит, экзема) в семейном анамнезе	• Ранее диагностировалась ХОБЛ (ХБ, эмфизема легких) • Воздействие ФР: курение, промышленные загрязнители, органическое топливо
Течение заболевания	• Симптомы могут варьировать сезонно или от года к году • Возможно спонтанное улучшение, быстрый ответ на БД или в течение нескольких недель на ИГКС	• Симптомы медленно прогрессируют (год от года) • КБД оказывают ограниченное улучшение
Рентгенография легких	• Обычно без отклонений от нормы	• Обычно признаки эмфиземы

Источник: Global strategy for asthma management and prevention, revised 2014
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files /GINA_Report_2014_Jun11.pdf.

Рисунок 9. Дополнительные методы обследования

Метод	Астма	ХОБЛ
Диффузия газов	Нормальная	Часто снижена
Газы артериальной крови	Между обострениями в норме	При тяжелой ХОБЛ между обострениями могут быть нарушены
Оценка БГР	Не имеет значимого дифференциально-диагностического значения. Но высокая гиперреактивность характерна больше для БА	
Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР)	Обычно в норме, может быть повышение воздушности и увеличение плотности стенок дыхательных путей	Повышенная воздушность, эмфизематозные изменения, утолщение стенок бронхов, признаки ЛГ
Аллергообследование (IgE и/или кожные пробы)	Необязательны для верификации диагноза, (+) более характерны для астмы	Соответствуют фоновой распространенности аллергии, не исключают ХОБЛ
FENO	Высокий уровень (>50 ppb), характерен для эозинофильного воспаления ДП	Обычно нормальный, низкий у активных курильщиков
Эозинофилия крови	В пользу диагноза БА	Может быть во время обострений
Анализ мокроты на воспалительные клетки	Значение для дифференциальной диагностики в популяционных исследованиях не установлено	

Источник: Global strategy for asthma management and prevention, revised 2014
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files /GINA_Report_2014_Jun11.pdf.

■ Снижение экспрессии провоспалительных генов в гладких мышцах дыхательных путей и бронхиального эпителия.

■ Оказывает стероид-спарринг-эффект у больных БА.

Напоминаю вам в связи с этим о новом препарате в классе ДДХЛ гликопирроний (Сибри). Бронходилатационный эффект у Сибри развивается быстро, в течение 5 мин и сохраняется через 24 ч. Прием гликопиррония на протяжении года улучшает ОФВ₁, снижается частота обострений, увеличивается время переносимости физических нагрузок.

В заключение хочется сказать несколько слов о средствах доставки препаратов. Мало создать хорошую молекулу – нужно суметь эффективно доставить ее в дыхательные пути. Два ингалятора – Аэролайзер и Бризхалер – отличаются наличием низкого сопротивления, что важно для реализации хорошего вдоха. Ингаляторы с низким сопротивлением позволяют пациенту произвести эффективный маневр дыхания. Это приводит к тому, что депозиция в нижних дыхательных путях существенно возрастает, а вне дыхательных путей – уменьшается. Значит, улучшается профиль безопасности.

Кроме того, важна возможность контроля пациентами своих действий. В данном случае при использовании этих ингаляторов пациенты:

- слышат, как вращается капсула при вдохе,
- чувствуют сладковатый привкус препарата (лактоза, адсорбент для лекарственных препаратов),
- видят, насколько опорожнилась капсула после вдоха (при необходимости можно повторить вдох).

Таким образом, пациенты полностью контролируют процесс ингаляции.

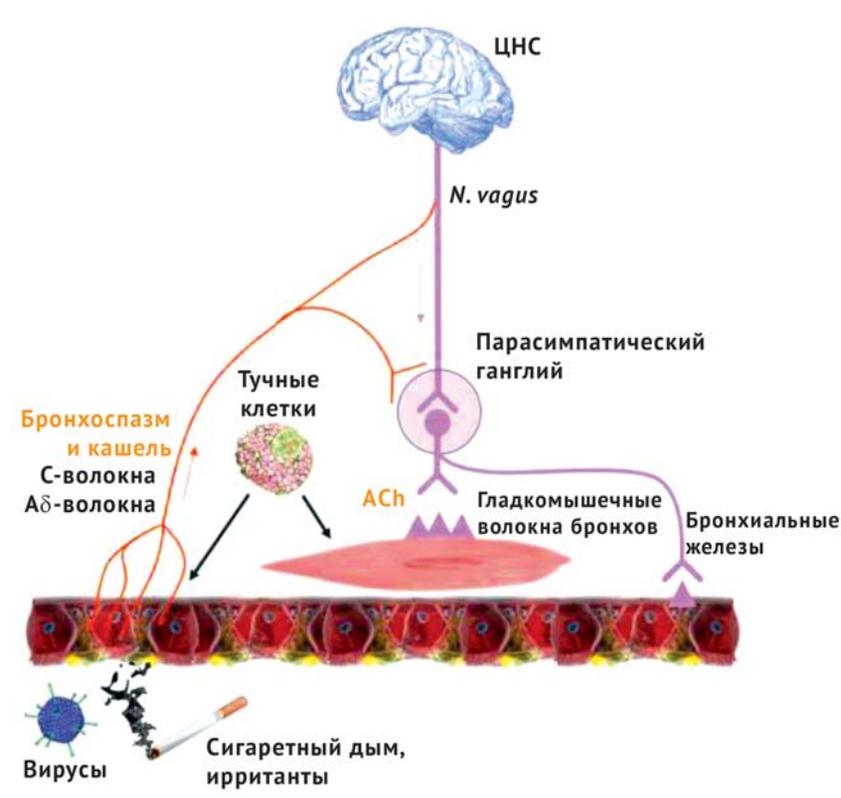
Основным принципом лечения больных астмой при СПАХ остается ступенчатый подход: увеличивается объем терапии при снижении контроля или наличии факторов риска обострений, уменьшается – при достижении и сохранении приемлемого контроля заболевания в каждом конкретном случае.

Комбинация будесонид/формотерол в сочетании с ДДХЛ (и в частности, с гликопирронием) является эффективным выбором при ведении больных БА и ХОБЛ (СПАХ).

Гость симпозиума – сотрудник университетской клиники им. К.Г. Каруса (г. Дрезден, Германия) профессор Герт Хёффкен выступил с докладом «Опыт ведения пациентов с астмой в Германии»:

– Как и во всем мире, врачи в Германии используют стандарты GINA. Однако у нас есть свои национальные

Рисунок 10. Холинергические механизмы у больных ХОБЛ и астмой



Источник:
Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease, Med Princ Pract. 2010; 19(5): 330–8.
Barnes P.J. New therapies for asthma: is there any progress? Trends Pharmacol Sci. 2010 Jul; 31(7): 335–43.

рекомендации, которые немного отличаются от международных. Например, у нас используется всего 4 ступени терапии БА, а не пять: 4-я и 5-я ступени объединены в одно целое. И препараты ДДХЛ, согласно нашим рекомендациям, назначаются начиная с 4-й ступени терапии.

Рациональное мышление, принципами которого мы, конечно же, руководствуемся при лечении пациентов, – это, во-первых, определение фенотипа БА. Эндотип определить сложнее – это более экспериментальный подход, но фенотипы (ТН-2 опосредованная астма или ТН-1) определяются обязательно. Используются биомаркеры – такие как уровень IgE, уровень эозинофилов, измеряется уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, проводятся тесты по периостину. Но, насколько мне известно, в России они не зарегистрированы.

Во-вторых, естественно, проводится сбор анамнеза, выявление триггеров и патогенов, определение гиперчувствительности. Требуется объяснить пациенту, в чем конкретно заключается его заболевание, что его провоцирует. У нас есть масса образовательных материалов, которые мы используем в общении с нашими больными.

Терапия БА начинается с ингаляционных кортикостероидов. ИГКС – краеугольный камень в терапии БА, особенно в комбинации с ДДБА. Мы имеем широкий выбор ингаляционных кортикостероидов. Но какого-то определенного препарата, указываемого в национальных рекомендациях, нет. Мы используем наиболее часто комбинацию будесонида и формотерола или флутиказона с салметеролом. Лично я предпочитаю первый вариант. Хочу сказать, что я полностью согласен с российскими коллегами: есть рациональное обоснование применения индивидуальной дозировки каждого компонента терапии в рамках одного ингалятора, например, ИГКС и ДДБА. Широко используются фиксированные комбинации. На *рисунке 11* вы можете посмотреть результаты исследования «Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА vs монокомпонентов в 2 ингаляторах: взгляд пациентов», проведенного в 2013 г.

Реальная жизнь как в Германии, так и в России и во всем мире, естественно, отличается от того, что написано в рекомендациях и экспертных заключениях. Число пациентов с полностью контролируемой астмой или частично контролируемой составляет около 50% от общего количества страдающих этим заболеванием (*рис. 12*). Исследование, проведенное в Германии несколько лет назад с участием 483 тыс. пациентов, показало, что обеспеченность необходимыми препаратами (даже для базисной терапии), к сожалению, все еще невысокая. Кто-то из пациентов получает только КДБА, кто-то ДДБА как монотерапию, но это, конечно, неправильно. Вот почему такие мероприятия действительно важны для нас, чтобы мы могли услышать друг друга и обменяться опытом.



**Запись симпозиума:
Маргарита Полякова**

363992/FC/205x280/0315/30000

Рисунок 11. Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА vs монокомпонентов в 2 ингаляторах: взгляд пациентов

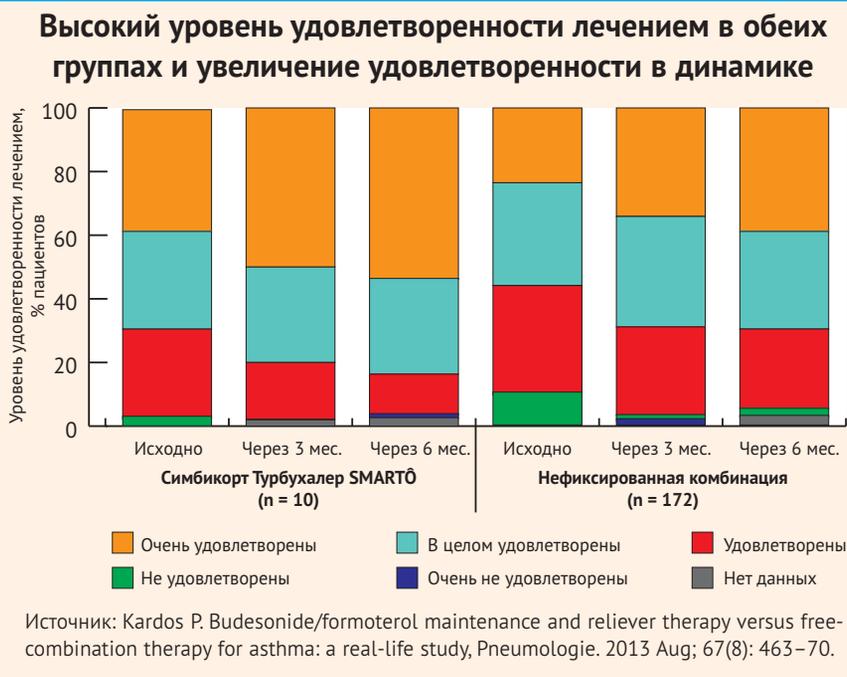


Рисунок 12. Контроль астмы в Европе (Nat. Health and Wellness Survey, NHWS)

- Интернет-опрос NHWS, 2010
- Число пациентов с частично контролируемой астмой и полностью контролируемой астмой – около 50%
- Число увеличивается
- Значимые вариации между разными странами

Источник:

- Nathan R.A. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control, *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan; 113(1): 59-65.
- Demoly P. et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years, *Eur Respir Rev*. 2012 Mar 1; 21(123): 66-74.
- Demoly P. et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years, *Eur Respir Rev*. 2012 Mar 1; 21(123): 66-74.

