

Мы продолжаем вести интерактивную рубрику «Бронхиальная астма: вопросы и ответы» и прежде всего благодарим читателей, которые откликнулись на наше предложение и прислали интересные их вопросы по патогенезу, диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА). Сегодня в нашем выпуске речь пойдет о пыльцевой астме, а также о комбинированной терапии БА антилейкотриеновыми препаратами и ингаляционными кортикостероидами (ИКС).



Светлана Николаевна Недельская, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета.

? Что такое пыльцевая астма? Как часто встречается аллергия на пыльцу у больных БА?

— Пыльцевая БА — это астма с изолированной пыльцевой сенситизацией, характеризующаяся строгой сезонностью возникновения обострений, совпадающих с периодом поллинизации виновных растений. Периодичность заболевания четкая, повторяющаяся из года в год в весенне-летне-осенний период. У 95% больных поллинозом причиной болезни является пыльца ветроопыляемых растений. Наиболее сильными антигенными свойствами обладает пыльца амброзии. Пыльца растений, опыляемых насекомыми, тяжелая, липкая, больших размеров, нелетучая, поэтому редко вызывает поллиноз.

Количество детей, сенситизированных к пыльце растений, за последние несколько лет возросло в геометрической прогрессии и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению. Например, по данным, полученным специалистами кафедры факультетской педиатрии ЗГМУ, если в 2003-2004 гг. в структуре кожной гиперчувствительности у больных астмой по результатам прик-тестов пыльца занимала 28%, то в 2009-2010 гг. уже 88% пациентов имели повышенную чувствительность к пыльце растений, что наряду с ситуацией во всем мире позволяет считать поллинозы эпидемическим заболеванием. Так, согласно данным крупномасштабного проекта GA2LEN у жителей Европы уровень сенситизации к карантинному сорняку амброзии полыннолистной составляет 2,5%, при этом 27,3% людей страдают пыльцевой астмой.

? Почему проблема пыльцевой астмы требует особого внимания со стороны врачей?

— Врачи-аллергологи, как и врачи общей практики, диагностике пыльцевой астмы должны уделять особое внимание, несмотря на то что в основном данная патология характеризуется легким и среднетяжелым течением. Тем не менее на фоне, казалось бы, контролируемого течения могут развиваться тяжелые приступы удушья, требующие интенсивной терапии. Нам известен случай, когда у девочки с пыльцевым ринитом (не лечившейся и не наблюдавшейся по этому поводу) развился тяжелый приступ удушья и она провела 11 суток в отделении реанимации.

Этот случай — яркое подтверждение необходимости ранней диагностики пыльцевой астмы. В связи с этим в данном контексте нельзя не упомянуть о пыльцевом аллергическом рините/риноконъюнктивите, поскольку у трети пациентов поллиноз манифестирует именно с

него. На нашей кафедре проведены исследования, показавшие, что у 75% пациентов с пыльцевым ринитом в течение 5 лет дебютирует астма. При этом риск ее формирования составляет 88-100% в первые 2 года, особенно при наличии таких неблагоприятных прогностических факторов, как проживание в условиях повышенной концентрации аллергена (пыльцы) и отсутствие адекватной терапии. Нами показано, что у 45,5% больных пыльцевым аллергическим ринитом при отсутствии клинических симптомов астмы выявляют скрытый бронхоспазм при проведении бронхолитического теста (ингаляция 200-400 мкг салбутамола). Аллергический ринит и БА — два клинических проявления одной и той же болезни. Мы предлагаем включить спирографию в перечень обязательных инструментальных исследований у пациентов с изолированным пыльцевым ринитом. Это даст возможность на ранних этапах поставить диагноз интермиттирующей астмы и тем самым снизить экономические потери семьи и государства.

Мы проанализировали структуру госпитализаций по поводу обострений поллиноза за период 2004-2009 гг. Оказалось, что почти половина (45,1%) детей госпитализировались повторно, при этом 14,43% — ежегодно. Это указывает на необходимость базисной противовоспалительной терапии еще до начала сезона цветения причинного растения.

? Каковы особенности течения пыльцевой БА?

— Среди особенностей клинической картины пыльцевой астмы следует выделить ее преимущественно легкие и среднетяжелые варианты течения. Тем не менее согласно нашим данным 12,57% пациентов с пыльцевой астмой хотя бы раз в жизни перенесли тяжелый приступ удушья, который требовал оказания неотложной помощи в условиях отделений интенсивной терапии. Еще одной особенностью астмы оказалось то, что ее изолированное течение (без сопутствующего ринита и/или конъюнктивита) встречается всего в 3,4% клинических ситуаций. Более того, данная ситуация не изменилась с 1991 года, когда академик В.А. Адо в книге «Поллинозы» описал эту особенность. Таким образом, у 96,6% пациентов отмечено сочетание астмы и ринита/риноконъюнктивита.

Варианты дебюта поллиноза могут быть различными. Поллиноз может начинаться с астмы, ринита/риноконъюнктивита либо манифестировать с комбинированного поражения и верхних, и нижних дыхательных путей. При этом до присоединения сопутствующей патологии проходит в среднем от 2 до 4 лет.

? Какая схема лечения более предпочтительна у пациентов с пыльцевой БА?

— Стоит подчеркнуть, что лечение пыльцевой астмы должно сочетаться с лечением сопутствующего ринита/риноконъюнктивита. Отсутствие носового дыхания способствует возникновению приступов астмы хотя бы потому, что в нижние дыхательные пути поступает

атмосферный, не очищенный и не увлажненный воздух. Для лечения аллергического ринита мы используем препараты, рекомендованные международными и отечественными протоколами.

Непосредственно лечение астмы должно состоять из противовоспалительной терапии и так называемых релieverов (relievers) — препаратов, облегчающих дыхание.

! Так как пыльцевая астма чаще имеет легкое и среднетяжелое (реже) течение, базисная терапия включает антилейкотриеновые препараты, ИКС и их комбинации с пролонгированными бронхолитиками, которые необходимо принимать согласно GINA-2010 минимум 3 месяца.

Стоит обратить внимание врачей, имеющих дело с этим контингентом пациентов, на то, что препаратами выбора при впервые диагностированной пыльцевой БА считаются антилейкотриены. Пациенты, не получавшие ранее стероиды, лучше отвечают на терапию антилейкотриенами, чем те, кто уже получал стероиды. Известно, что к отдаленным побочным эффектам ингаляционных стероидов относятся замедление роста детей при длительном использовании этих препаратов. Поэтому появление на украинском фармацевтическом рынке антагонистов лейкотриеновых рецепторов — большой шаг вперед в профилактике указанных осложнений. Кроме того, системная блокада рецепторов лейкотриенов положительно сказывается и на течении сопутствующего риноконъюнктивита, сокращая объем медикаментозной терапии и облегчая состояние пациента.



Елена Николаевна Охотникова, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

? ИКС и антилейкотриеновые препараты относятся к противовоспалительным средствам. Почему их рекомендуется применять не только в монотерапии, но и в комбинации друг с другом?

— Действительно, и ИКС, и антилейкотриеновые препараты оказывают противовоспалительное действие при БА, однако пути его реализации у этих лекарственных средств различны. Так, ИКС тормозят синтез большинства провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 3, 4, 5, 6, 8), фактора некроза опухоли α (TNF α), гранулоцито-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF); индуцируют синтез оксида азота, вызывающего в высоких концентрациях развитие воспаления при БА; ингибируют активность циклооксигеназы и фосфолипазы A₂, снижающих продукцию простагландинов; увеличивают синтез ингибиторов протеаз, в том числе трипсазы с ее провоспалительным потенциалом; активируют образование β_2 -адренорецепторов в гладкомышечных волокнах, повышая тем самым чувствительность клеток к β_2 -агонистам и эндогенным катехоламинам; в значительной степени снижают активность клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления; тормозят синтез и секрецию цитокинов и эйкозаноидов макрофагами; ингибируют пролиферацию и секрецию

цитокинов Т-лимфоцитами; уменьшают количество тучных клеток в тканях в результате угнетения синтеза ИЛ-3; ингибируют экскрецию медиаторов эозинофилами и участие эозинофилов в развитии аллергического воспаления путем торможения синтеза ИЛ-5 и GM-CSF и усиления апоптоза эозинофилов; тормозят повышенный синтез GM-CSF и RANTES в эпителиальных клетках и секрецию ими цитокинов и простагландинов; уменьшают сосудистую проницаемость и продукцию слизи бокаловидными клетками. Вместе с тем в развитии и прогрессировании БА не менее важная роль принадлежит лейкотриенам — продуктам распада арахидоновой кислоты под воздействием липооксигеназы. Цистеинил-лейкотриены (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) обладают двойным действием: с одной стороны, прямой бронхоконстрикцией, по интенсивности в 1000 раз превышающей эффект гистамина и в 100 раз — эффект простагландинов, и мощной гиперреактивностью бронхов; с другой — выраженным провоспалительным действием за счет высокой проницаемости сосудов, отека слизистых оболочек дыхательных путей, гиперсекреции слизи, стимуляции хемотаксиса и адгезии эозинофилов и нейтрофилов, и что особенно важно, пролиферации эпителиальных и гладкомышечных клеток, непосредственно способствующих ремодуляции бронхов. Таким образом, цистеинил-лейкотриены являются мощными медиаторами воспаления при БА, включая аспириноиндуцированную астму, астму физического напряжения и вирусиндуцированную бронхообструкцию. ИКС непосредственно не угнетают образование лейкотриенов при БА, что подтверждено результатами нескольких проведенных исследований. Так, при изучении (R. Louis et al., 2000) взаимосвязи между интенсивностью воспаления дыхательных путей и активностью болезни у 74 некурящих пациентов с интермиттирующей (19 больных) или тяжелой персистирующей (17 человек) формой БА, получавших КС-терапию, в сравнении с 22 пациентами без атопии из группы контроля получены следующие результаты: у больных легкой и среднетяжелой БА на фоне терапии КС отмечен более высокий уровень воспаления (согласно эозинофилии мокроты) в сравнении с группой контроля, чем при лечении большими ($p < 0,01$) или малыми ($p < 0,001$) дозами ИКС. У больных с тяжелой БА, леченных пероральными кортикостероидами (КС) или пероральным КС + ИКС, выявлен более высокий уровень эозинофилов в мокроте в сравнении с лицами группы контроля ($p < 0,01$), что свидетельствует о неполном подавлении воспаления в дыхательных путях, несмотря на лечение КС в различных дозах и с помощью разных путей введения препарата (низких доз ИКС при легкой БА, высоких ИКС при среднетяжелой БА, пероральных КС или сочетания пероральных КС и ИКС при тяжелой БА). В другом исследовании (К.М. O'Shaughnessy et al., 1993) изучен эффект ИКС на образование цистеинил-лейкотриенов в жидкостях организма у 10 пациентов с легкой БА, которые произвольно получали в течение 14 дней либо сильнодействующий ИКС (флутиказон пропионат 1000 мкг/сут), либо плацебо. Исследование уровня LTE₄ в моче проводили сразу же после ингаляции аллергена. Несмотря на то что флутиказон значительно снизил вызванный аллергеном бронхоспазм ($p < 0,02$), изменение концентрации LTE₄ в моче не выяви-

ли, что свидетельствует о том, что терапия кортикостероидами не снижает уровень лейкотриенов в моче.

I.D. Pavord et al. (1999) изучали концепцию цистеинил-лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄) в мокроте здоровых людей и пациентов с БА. Уровень лейкотриенов был значительно выше у больных БА (9,4 нг/мл), чем у здоровых людей (6,4 нг/мл). Более того, их концентрация возрастала по мере тяжести заболевания (11,4 нг/мл у пациентов с персистирующей БА и 13,0 нг/мл у больных после недавнего приступа БА), несмотря на ежедневное применение ИКС.

На лейкотриензависимый механизм аллергического воспаления при БА эффективно влияют антилейкотриеновые препараты, в частности блокаторы лейкотриеновых рецепторов на клетках-мишенях – эозинофилах, секретирующих и гладкомышечных клетках. К таким лекарственным средствам относится пероральный препарат монтелукаст (Сингуляр, MSD, США).

Следовательно, воздействие на оба звена аллергического воспаления – гормонзависимый и лейкотриензависимый – в дыхательных путях при БА представляется логически целесообразным и теоретически обоснованным.

? Позволяет ли на практике сочетание монтелукаста и ИКС повысить эффективность терапии у пациентов с недостаточным клиническим ответом на терапию ИКС?

– Целесообразность применения комбинации ИКС и антилейкотриеновых препаратов подтверждена результатами клинического исследования IMPACT (L. Vjermer et al., 2000), в котором сравнивали эффективность 48-недельного лечения комбинацией Сингуляра 10 мг и ИКС флутиказона в суточной дозе 200 мкг + плацебо салметерола с таковой флутиказона 200 мкг/сут и салметерола 100 мкг + плацебо монтелукаста у 1490 взрослых пациентов с БА (15–65 лет). Было установлено, что число больных без обострений БА в обеих группах было сходным, что свидетельствует о том, что комбинация монтелукаст + флутиказон так же эффективна, как салметерол + флутиказон. Вместе с тем эозинофилия мокроты более значительно снизилась при лечении сочетанием монтелукаст + флутиказон в отличие от применения комбинации салметерол + флутиказон (p=0,001), что свидетельствует о более эффективном контроле аллергического воспаления и подтверждено достоверным снижением частоты ночных пробуждений по поводу БА.

В исследовании CASIOPEA (M.J. Vaquerizo et al., 2003) у взрослых пациентов 18–70 лет изучали эффективность комбинированного 16-недельного применения Сингуляра 10 мг и будесонида в суточной дозе 400–1600 мкг (n=326) в сравнении с будесонидом в той же дозе и плацебо (n=313). Оказалось, что Сингуляр в сочетании с будесонидом значительно эффективнее обеспечивает контроль БА по сравнению с монотерапией будесонидом (p<0,05), причем отмечены более быстрое начало действия (с 1-го дня лечения), хорошая переносимость комбинации Сингуляра и будесонида и сопоставимый профиль безопасности с монотерапией будесонидом.

В исследовании COMPACT (D.V. Price et al., 2006) изучалась эффективность 12-недельного применения комбинации Сингуляра 10 мг и будесонида в дозе 800 мкг/сут в сравнении с двойной дозой

будесонида (1600 мкг/сут) + плацебо монтелукаста у 889 взрослых пациентов с БА, из которых 410 имели сопутствующий аллергический ринит. Установлено, что у пациентов с БА и аллергическим ринитом добавление монтелукаста к будесониду позволяет в значительно большей степени улучшить функцию легких по сравнению с удвоенной дозой будесонида (p<0,05).

В недавно проведенном клиническом исследовании (Y.A. Patel et al., 2010), в котором приняли участие 50 взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, подтверждена высокая эффективность комбинации Сингуляра и будесонида с формотеролом в сравнении с таковой сочетания перорального доксософилина с будесонидом и формотеролом.

Таким образом, в патогенезе воспаления при БА важны два основных пути: лейкотриензависимый и стероидчувствительный. КС не блокируют влияние лейкотриенопосредованного воспалительного процесса.

! Применение препарата Сингуляр в лечении БА существенно снижает интенсивность воспаления в дыхательных путях, а его комбинация с ИКС, обеспечивающая воздействие на оба механизма воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА, обуславливает лучший контроль над воспалением и эффективный контроль над течением заболевания.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.

Уважаемые коллеги!
 Вопросы, которые вы хотели бы задать ведущим специалистам, присылайте по адресу:
 03151, Украина, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1, офис 608, редакция тематических номеров или на электронную почту: zu@health-ua.com
 В письме сделайте, пожалуйста, пометку «Вопрос в рубрику «Бронхиальная астма: вопросы и ответы» и по возможности укажите, кому из специалистов адресован ваш вопрос.

СИНГУЛЯР® — доказанная защита в течение всего сезона простуд (от осени до весны)

СИНГУЛЯР® доказанная защита в течение всего сезона простуд (от осени до весны) по сравнению с плацебо (P=0,017)*

Месяц	Плацебо (%)	СИНГУЛЯР® 4 или 5 мг в день (%)
ИЮНЬ	4	4
ИЮЛЬ	3	3
АВГ.	2	2
СЕН.	5	5
ОКТ.	8	6
НОВЯ.	10	7
ДЕК.	9	6
ЯНВ.	8	5
ФЕВ.	7	5
МАРТ	6	5
АПР.	5	4
МАЙ	4	4

Адаптировано из Bisgaard et al.¹

СИНГУЛЯР® значительно снижает частоту обострений астмы, вызванных простудными заболеваниями у детей (1,60/год vs 2,34/год, P<0,001 vs плацебо)

Отчет педиатрического консенсуса PRACTALL | **Данные подтверждают возможность применения монтелукаста в качестве начальной базисной терапии легкой астмы у детей**

Показания для детей от 2 до 14 лет
 СИНГУЛЯР® является альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов у пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой, не имеющих за последнее время серьезных приступов, потребовавших применения пероральных кортикостероидов, а также для тех пациентов, которые не могут пользоваться ингаляционными кортикостероидами.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР
 (монтелукаст натрия, MSD)
 Под контролем

MSD

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «MSD Украина»: Бизнес-центр «Горизонт Парк», 03038, Украина, г. Киев, ул. Амосова, 12, 3-й этаж, корпус № 1. Тел.: (044) 393 – 74 – 80