

Современный подход к лечению респираторной аллергии

О.М.Курбачева[✉], С.А.Польнер, Д.С.Смирнов

ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

В данной статье рассматриваются современные подходы к диагностике и терапии двух наиболее распространенных респираторных аллергических заболеваний – аллергического ринита и бронхиальной астмы, а также их сочетания. Рассмотрены группы препаратов, применяемых в лечении данных патологий, и варианты их применения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, базисная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитическая терапия, монтелукаст, формотерол, будесонид.

[✉]kurbacheva@gmail.com

Для цитирования: Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Современный подход к лечению респираторной аллергии. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.)*. 2016; с. 28–35.

Modern approach to the treatment of respiratory allergy

O.M.Kurbacheva[✉], S.A.Polner, D.S.Smirnov

Institute of Immunology of FMBA of Russia. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24, str. 2

This article discusses current approaches to the diagnostic and treatment of two of the most common respiratory allergic diseases – allergic rhinitis and asthma, as well as combinations thereof. It is also considered a group of drugs that are used in the treatment of these pathologies and their application options.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, base therapy, ICS, broncholytic therapy, montelukast, formoterol, budesonid.

[✉]kurbacheva@gmail.com

For citation: Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Modern approach to the treatment of respiratory allergy. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases (Suppl.)*. 2016; p. 28–35.

Распространенность аллергических заболеваний, в том числе астмы, является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Отмечается ежегодный прогрессивный рост заболеваемости аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 235 млн человек страдают от астмы во всем мире.

Данные официальной статистики по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения не соответствуют истинным величинам заболеваемости и распространенности аллергических заболеваний среди населения России, что обусловлено, с одной стороны, гиподиагностикой аллергопатологии, а с другой – несостоятельностью Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где аллергические заболевания не выделены в единую группу, а распределены по другим основным классам заболеваний. Гиподиагностика аллергических заболеваний обусловлена как низкой обращаемостью населения на ранних стадиях заболеваний, так и нехваткой специалистов в регионах России. Так, АР, по данным официальной статистики, болеют от 0,1 до 0,4% населения, а по данным эпидемиологических исследований – до 7–12%.

БА, по результатам обращаемости, встречается менее чем у 1% населения, а по данным популяционных исследований, охватывает от 7 до 11%. По сведениям разных авторов, 30–50% больных АР страдают атопической БА, в то же время большинство больных БА отмечают симптомы АР [1].

Исследования подтверждают наличие прямой связи между АР и БА. Аллергическое воспаление слизистой оболочки носа и бронхов играет основную роль в их патогенезе, причем одни и те же клетки и медиаторы вызывают и поддерживают воспаление в слизистой оболочке и носа, и бронхов. Провокационный бронхиальный тест с предполагаемым причинно-значимым аллергеном у больных АР ведет к астматическому ответу с вовлечением воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке носо-

вых ходов, а провокационный назальный тест с воздействием аллергена на слизистую оболочку носа, в свою очередь, вызывает развитие воспаления в бронхах [2, 3, 5].

Приведенные факты обосновывают концепцию «единых дыхательных путей», которая демонстрирует тесную связь между АР и БА и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться и усиливаться взаимосвязанными механизмами. Поэтому больные АР должны быть обследованы на предмет наличия БА. В свою очередь, больным БА необходимо провести диагностику АР, лечение должно быть направлено и на подавление аллергического воспаления как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [6, 7].

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного – чаще всего иммуноглобулин (Ig)E-зависимого – воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханьем и нередко anosмией [5]. Клиническими проявлениями аллергического воспаления являются симптомы, присущие как ранней фазе аллергического воспаления (зуд, чиханье, ринорея, слезотечение и др.), так и поздней фазе (заложенность носа, воспалительные реакции, экзантемы, бронхообструкция и пр.).

Основным принципом алергодиагностики при данных заболеваниях остается выявление специфической гиперчувствительности или поиск аллерген-специфических антител, сенсibilизированных лимфоцитов либо продуктов специфического взаимодействия антигена и организма больного, а основными методами – проведение кожных скарификационных тестов и определение аллерген-специфических IgE в сыворотке крови больного. Также большую роль в диагностике и дифференциальной диагностике атопических заболеваний играет правильно собранный анамнез. Кожные алергологические пробы проводит диагностическими аллергенами в алергологических кабинетах

Таблица 1. Эффективность различных групп лекарственных препаратов в терапии АР (адаптировано из ARIA, 2008)

Группы препаратов	Выраженность влияния на симптомы				
	чихание	ринорея	заложенность	зуд	глазные симптомы
Интраназальные ГКС	+++	+++	++	++	+
Системные антигистаминные препараты	+++	+++	0/+	+++	++
Деконгестанты	0	0	++	0	0
Кромоны	+	+	+	+	0
Антихолинергические	0	+++	0	0	0
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	+	++	++	?	++

Таблица 2. Применение ЛС при различных формах АР (адаптировано из ARIA, 2008)

Терапия	Сезонный АР		Круглогодичный АР (в основном по данным исследований продолжительностью ≤ 4 нед)*	
	взрослые	дети	взрослые	дети
Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов				
Пероральные	A	A	A	A
Интраназальные	A	A	A	A
Конъюнктивальная	A	A	B	B
ГКС				
Интраназальные	A	A	A	A
Пероральные	A	B	B	B
Парентеральные	A	B	B	B
Кромоны				
Интраназальные	A	A	A	B
Конъюнктивальная	A	A	B	B
НААГА (местное применение)	B	C	C	C
Антилейкотриеновые	A	A (старше 6 лет)		
Деконгестанты				
Интраназальные	C	C	C	C
Пероральные	A			
Пероральные блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	A	B	B	B
Антихолинергические				
Гомеопатия	D	D	D	D
Акупунктура	D	D	D	D
Фитотерапия	B	D	D	D
АСИТ: аллергический риноконъюнктивит				
Подкожная	A	A	A	A
Сублингвальная**	A	A	A	A
Интраназальная**	A			
Specific immunotherapy: asthma				
Подкожная	A	A	A	A
Сублингвальная**	A	A	A	A
Анти-IgE	A	A (старше 12 лет)	A	A (старше 12 лет)
Элиминация аллергена				
Клещи домашней пыли	D	D	D	D
Другие внешние аллергены	D	D	D	D

Примечание: A, B, C, D – уровни доказательности; *слишком малое количество исследований протяженностью более 4 нед;
**применимо к терапии высокими дозами аллергена.

специально обученный персонал. Обычно используют пробы уколом (прик-тест) или скарификационные кожные тесты. Определение уровня аллерген-специфических IgE в сыворотке крови проводится при невозможности выполнения кожного аллергологического тестирования, а также при неубедительных результатах кожных проб для уточнения спектра сенсibilизации. Определение аллерген-специфических антител в сыворотке крови может быть проведено радиоаллергосорбентным, радиоиммунным, иммуноферментным или хемилюминесцентным методами при помощи стандартных наборов (панелей) диагностику-

мов [5]. При выявлении причинно-значимого аллергена следует как можно скорее приступить к лечению, основными этапами которого являются:

- Элиминация (сокращение или полное отсутствие контакта) причинно-значимых аллергенов остается важным методом лечения аллергопатологии и подразумевает удаление потенциального источника аллергена из окружения больного (в случае с бытовой и эпидермальной сенсibilизацией), смену климата на период цветения причинно-значимых растений, назальный душ, а также использование средств, препятствующих проникновению аллергена в слизистую, таких как

назальные фильтры или препараты, образующие на слизистой носа барьерную микропленку (Назаваль, Превалин и др.).

- Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Для АР, аллергического конъюнктивита и БА единственным патогенетически обоснованным вариантом лечения на сегодняшний день является АСИТ. Суть метода заключается в последовательном и систематическом введении постепенно возрастающих доз причинно-значимого аллергена в организм больного инъекционным или сублингвальным методами, в результате чего формируется иммунологическая толерантность. Благодаря такой терапии снижаются интенсивность симптомов заболевания, степень тяжести течения болезни, частота обострений, потребность в лекарственных средствах (ЛС), предотвращается трансформация более легких форм заболевания в более тяжелые [1, 4, 6, 8].

- Фармакологическое воздействие. Традиционно для лечения аллергических заболеваний используют следующие группы препаратов:

- антигистаминные (пероральные, топические, инъекционные формы);
- симптоматические: деконгестанты, бронхолитические средства (топические, пероральные, инъекционные формы);
- средства для базисной терапии: глюкокортикостероиды – ГКС (топические, пероральные, инъекционные формы), кромогликаты, антилейкотриеновые препараты [7].

Эффективность различных групп лекарственных препаратов в отношении воздействия на разные клинические симптомы АР показана в табл. 1.

Основные подходы к лечению АР

В соответствии с принципами доказательной медицины распределяется применение ЛС при разных формах АР (табл. 2). В связи с отсутствием достаточного количества результатов исследований в данной таблице не приводятся уровни доказательности эффективности применения лекарственных препаратов при персистирующем рините – достоверные данные существуют только касательно перорального применения блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (уровень доказательности А).

Фармакотерапия АР заключается в воздействии на патогенетическое и симптоматическое звено развития заболевания, так как во многих случаях этиотропное лечение невозможно (элиминация аллергена). Назначают следующие группы лекарственных препаратов: антигистаминные; топические интраназальные ГКС; препараты кромоглициевой кислоты (кромоны); деконгестанты [8, 9].

Антигистаминные средства (блокаторы H_1 -рецепторов)

По современной классификации H_1 -блокаторы подразделяют на две группы: I поколение (классические или традиционные, обладающие заметными седативными свойствами) и II поколение («новые», неседативные, оказывающие минимальное седативное действие).

Антигистаминные препараты I поколения (дифенгидрамин, клемастин, прометазин, мебгидролин, диметинден, ципрогептадин и др.) являются конкурентными блокаторами H_1 -рецепторов и поэтому связываются с рецепторами быстро и обратимо. В связи с этим для достижения основного фармакологического действия необходимо использовать относительно высокие дозы препарата. Кроме того, большинство старых H_1 -гистаминоблокаторов оказывают кратковременное действие и требуют 4–6-разового приема в сутки, что часто сопровождается нежелательными побочными эффектами. Пик терапевтической концентрации достигается через 2 ч.

Основными побочными эффектами антигистаминных препаратов I поколения являются: блокада рецепторов других медиаторов (M-холинорецепторов, что проявляется в виде сухости слизистых полости рта, носа, бронхов; редко – расстройств мочеиспускания и ухудшения зрения); хинидиноподобное действие на сердечную мышцу; проникновение через гематоэнцефалический барьер и воздействие на центральную нервную систему (седативный эффект, нарушение координации, головокружение, вялость, снижение концентрации внимания); повышение аппетита; расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, потеря аппетита, дискомфорт в верхних отделах брюшной полости); тахифилаксия.

Ограничения клинического использования антигистаминных препаратов I поколения: астенодепрессивный синдром, БА, глаукома, спастические явления в пилорической или дуоденальной областях, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атония кишечника и мочевого пузыря, задержка мочеиспускания, эпилепсия, все виды деятельности, требующие активного внимания и быстрой реакции.

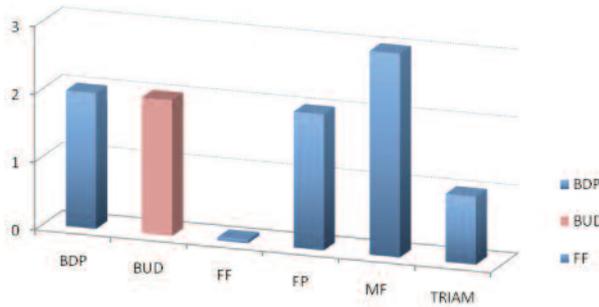
Антигистаминные препараты II поколения (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, лоратадин, эбастин, рупатадин и др.) избирательно блокируют H_1 -рецепторы и характеризуются высоким сродством к ним. Это обуславливает минимизацию побочных эффектов и длительный терапевтический эффект. Препараты быстро всасываются, а терапевтическое действие наступает от 30 до 40 мин. Неметаболизируемые препараты этой группы условно относят к III поколению (фексофенадин, цетиризин, левоцетиризин дезлоратадин), они обладают более быстрым началом действия, отсутствием коррекции дозы при метаболических нарушениях и возможности сочетания с метаболизируемыми лекарственными препаратами. Также им приписывается возможность подавлять не только раннюю, но и позднюю стадию аллергического ответа, действуя на различные клетки, в частности эозинофилы, и угнетая секрецию медиаторов аллергии. Антигистаминные препараты II поколения более липофобны, поэтому в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и обладают значительно меньшей седацией. Прием антигистаминных препаратов II поколения в рекомендуемых дозах не влияет на внимание, память, бдительность, скорость реакций.

Топические ГКС

Топические ГКС являются наиболее востребованными в терапии АР, так как обладают высокой местной активностью и практически не вызывают системного действия. Интраназальные топические ГКС, содержащие беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, флутиказона фураат и мометазона фураат, оказывают противовоспалительное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее действие. Топические ГКС сохраняют иммунный ответ на бактериальную инфекцию, что обусловлено отсутствием влияния на нейтрофилы и макрофаги. Начало терапевтического действия – на 2–3-й день приема, максимум эффекта развивается на 2–3-й неделе. Топические ГКС эффективно уменьшают такие симптомы, как ринорея, заложенность носа, зуд и чихание.

При распылении спрея с интраназальными ГКС более 60% дозы попадает в желудочно-кишечный тракт и при первом прохождении через печень распадается до неактивных метаболитов, что минимизирует побочные системные действия. Часть дозы инактивируется в трахеобронхиальном дереве и выводится через слизистые оболочки. Эти фармакокинетические особенности позволяют применять топические интраназальные ГКС длительно и безопасно. При выборе препарата

Рис. 1. Сравнительная эффективность топических ГКС в устранении назальных симптомов АР (TNSS*).



*TNSS – Total nasal symptom scores.
Therapeutic Index (TIx) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011; 49: 272–80.
BDP – беклометазона дипропионат
BUD – будесонид
FF – флутиказона фураат
FP – флутиказона пропионат
MF – мометазона фураат
TRIAM – триамцинолон

важно учитывать соотношение эффективность/безопасность (рис. 1).

Препараты кромоглициевой кислоты (кромоны)

Эта группа препаратов представлена недокромилом натрия и кромогликатом натрия в виде назальных спреев. Механизм их действия основан на стабилизации мембран тучных клеток. Препараты данной группы обладают высоким профилем безопасности, что позволяет широко использовать их в педиатрической практике, но ввиду недостаточной эффективности целесообразно их применять лишь на начальных этапах развития болезни.

Деконгестанты

К деконгестантам относятся сосудосуживающие препараты разного механизма действия: α_1 -адреномиметики (фенилэфрин); α_2 -адреномиметики (инданазоллин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин); α_2 -адреномиметики (адреналина гидрохлорид); способствующие выделению норадреналина (эфедрина гидрохлорид).

Наиболее часто используемые α_2 -адреномиметики по продолжительности действия делятся на препараты короткого действия (до 4–6 ч) – нафазолин, тетризолин; средней продолжительности (8–10 ч) – ксилометазолин и длительного действия (до 12 ч) – оксиметазолин. Деконгестанты используют при проведении симптоматической терапии для облегчения симптомов АР в основном в виде капель, гелей или интраназальных спреев (эпинефрин, оксиметазолин, фенилэфрин, ксилометазолин и др.) [10, 11]. Кратковременное действие не оказывает морфологических изменений. Длительное же их воздействие вызывает тахифи-

лаксию, гипертрофию слизистой, способствует формированию «медикаментозного ринита». А, как показывает практика, множество пациентов применяют препараты из данной группы годами, не обращаясь к врачу [12].

В настоящее время рекомендуется назначать деконгестанты среднего и длительного действия, а также применять их в течение короткого времени (не более 3–5 дней), чтобы избежать системных и местных неблагоприятных воздействий [10, 11]. В качестве дополнительной терапии можно использовать увлажняющие и очищающие спреи, содержащие изотонический раствор либо очищенную морскую воду.

Эффективность различных групп лекарственных препаратов и их влияние на симптомы АР представлены в табл. 3.

В случаях недостаточной эффективности монотерапии АР препаратами 1-й линии (антигистаминные средства II поколения, интраназальные ГКС) целесообразно использовать комбинации препаратов, рекомендованных АRIA. Поскольку АР часто сочетается с другими атопическими заболеваниями, применение комбинации системных антиаллергических средств (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и топических ГКС является наиболее эффективным терапевтическим подходом. В случае наличия у пациента легкой БА и АР можно рассматривать лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов как стартовую терапию [14, 15].

При выборе фармакотерапии всегда необходимо помнить о том, что АСИТ является единственным патогенетическим методом лечения АР, поэтому его необходимо применять как можно раньше, не дожидаясь того момента, когда фармакотерапия станет неэффективной. И чем раньше начато проведение АСИТ, тем более выраженным и продолжительным будет достигнутый от нее эффект.

БА – многофакторное заболевание, характеризующееся развитием хронического воспаления нижних дыхательных путей и гиперреактивностью бронхиального дерева. Основным признаком БА является преходящая бронхиальная обструкция, клинически проявляющаяся эпизодами затрудненного дыхания, сухим приступообразным малопродуктивным кашлем, а также одышкой, в большинстве случаев носящей экспираторный характер.

Выделяют различные фенотипы астмы на основании клинических признаков, биологических и генетических маркеров. Разные авторы при выделении отдельных фенотипов и субтипов описывают клинические и морфологические характеристики, наиболее значимые триггеры, наличие сопутствующей патологии, а также уникальные ответы на лечение. Так, в отношении продолжительности и тяжести заболевания выделяют астму с ранним (в детском возрасте) и поздним дебютом, астму с частыми обострениями, астму с фиксированной бронхиальной обструкцией, астму тяжелого

Таблица 3. Эффективность разных ЛС при симптомах АР*

Характеристика	Пероральные антигистаминные	Интраназальные антигистаминные	Интраназальные кортикостероиды	Интраназальные деконгестанты	Ипратропия бромид	Интраназальные кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	++	+
Чиханье	++	++	+++	0	0	+
Зуд	++	++	+++	0	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	0	+
Конъюнктивит	++	0	++	0	0	0
Начало действия	1 ч	15 мин	12 ч	5–15 мин	15–30 мин	Различное
Длительность, ч	12–24	6–12	6–12	3–6	4–12	2–6

Примечание: + – минимальный эффект, ++++ – выраженный эффект (при естественной экспозиции); *адаптировано из: Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy* 2000.



течения («рефрактерная», «хрупкая», «стероидрезистентная»).

Наиболее распространенное и понятное разделение на атопический и неатопический фенотип БА, в свою очередь, не раскрывает все возможные варианты и различия в патогенезе субтипов неатопического фенотипа БА. Потенциальные триггеры и некоторые сопутствующие состояния обуславливают особенности клинической картины и течения БА, что позволяет выделить в отдельные фенотипы вирусиндуцированную астму, астму физического усилия, аспирин-чувствительную астму, астму курильщика, астму, сочетающуюся с ожирением, астму с обструктивным ночным апноэ и астму, сочетающуюся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

У индивидуума, страдающего астмой, может присутствовать несколько фенотипов БА одновременно, более того, один фенотип может трансформироваться в другой [16, 17].

Клинический контроль астмы определяется следующим:

- отсутствием (или не чаще чем 2 раза в неделю) симптомов в дневное время;
- отсутствием ограничения ежедневной деятельности, включая физические упражнения;
- отсутствием симптомов в ночное время или пробуждений, вызванных астмой;
- отсутствием (или не чаще чем 2 раза в неделю) необходимости в приеме симптоматических препаратов;
- нормальной или близкой к норме функцией легких;
- отсутствием осложнений.

ЛС для лечения БА делят на препараты неотложной

помощи (для облегчения симптомов) и препараты, контролирующие течение заболевания (базисная терапия); рис. 2. Предпочтительным является ингаляционный путь введения ЛС (перед системным), так как он обеспечивает быстрый и оптимальный способ доставки ЛС в бронхи, максимальный терапевтический эффект при низких дозах ЛС, что снижает риск развития побочных эффектов. Объем фармакотерапии зависит от степени тяжести БА, фазы течения (ремиссия/обострение), а также выраженности и частоты обострений.

В соответствии с программой GINA (GINA – Global Initiative for Asthma, Глобальная стратегия лечения и профилактики БА) рекомендован ступенчатый подход к выбору объема фармакологического лечения БА. У большинства больных с симптомами персистирующей БА, не получавших терапии, следует начинать лечение со ступени 2. Если симптомы БА при первичном осмотре указывают на отсутствие контроля, лечение необходимо начинать со ступени 3 (рис. 3).

На отечественном фармацевтическом рынке представлено значительное количество лекарственных препаратов для лечения БА. Рациональный выбор оптимальной схемы лекарственной терапии с учетом особенностей клинического течения заболевания имеет решающее значение для достижения контроля над астмой. На сегодняшний день вопросы оптимизации терапии больных БА, как амбулаторной, так и в условиях стационара, остаются актуальными в клинической практике аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов и педиатров [18, 19].

Одной из основных групп препаратов, используемых в терапии БА, известных еще со времен обособления данного заболевания как самостоятельной нозологической формы, являются бронхолитические ЛС. Эта группа представлена β_2 -адреномиметиками, М-холинолитиками и теофиллинами (рис. 4). Ниже будет приведен краткий обзор каждого класса этих препаратов. Их действие имеет разные механизмы и направлено на разные участки бронхо-легочного аппарата, поэтому применение данных ЛС имеет определенные особенности.

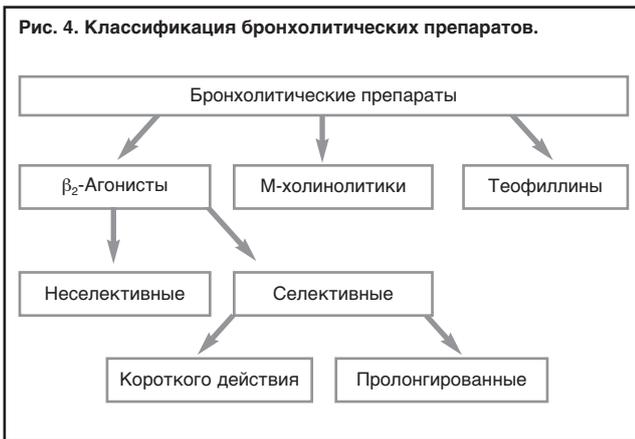
Наиболее старым представителем группы бронхолитиков является теофиллин – аденозинергическое средство, применяемое при обратимой бронхиальной обструкции. Механизм его действия основан на связывании аденозиновых рецепторов, блокировании фосфодиэстеразы, стабилизации циклического аденозинмонофосфата и снижении концентрации внутриклеточного кальция, за счет чего происходит расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов (бронхов, желудочно-кишечного тракта и матки). Также он обладает некоторым противоаллергическим действием за счет подавления дегрануляции тучных клеток и после-

Рис. 3. Глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA, 2015).

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Ступень 1	Ступень 2: низкие дозы ИГКС	Ступень 3: низкие дозы ИГКС/ДДБА**	Ступень 4: средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Ступень 5: направить на консультацию по дополнительной терапии, например анти-IgE или анти-ИЛ-5-препараты
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	Антагонисты лейкотриеновых рецепторов; низкие дозы теофиллина*	Средние/высокие дозы ИГКС, или низкие дозы ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов, или низкие дозы ИГКС + теофиллин*	Добавить тиотропий***, или высокие дозы ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов, или ИГКС + теофиллин*	Добавить тиотропий*** или низкие дозы пероральных ГКС
Купирование симптомов	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС/формотерола**		

Примечание. КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты.

Рис. 4. Классификация бронхолитических препаратов.



дующего снижения уровня биологически активных аминов (серотонина, гистамина и др.) в крови. Теофиллин в комбинации с небольшими дозами β_2 -агонистов обладает аддитивным эффектом, однако их совместное применение повышает риск возникновения побочных эффектов, а потому требует особого контроля со стороны врача. Около 90% препарата метаболизируется в печени. Период полураспада увеличивается при циррозе, сердечной недостаточности, в пожилом возрасте, а также при приеме циметидина, ципрофлоксацина, эритромицина и оральных контрацептивов. Пролонгированные препараты теофиллина способны поддерживать терапевтические концентрации этого вещества в плазме до 12 ч, поэтому при назначении однократной дозы препарата на ночь он может применяться для контроля «ночной» астмы. Для неотложной терапии острых приступов БА используют аминофиллин (смесь теофиллина и этилендиамина). Внутривенный аминофиллин играет важную роль при купировании тяжелых приступов удушья, толерантных к небулизированным формам β_2 -агонистов. Однако кумуляция препарата в организме повышает вероятность его побочного действия, в частности токсического влияния на миокард с развитием наджелудочковой и желудочковой аритмий, поэтому современные бронхолитики других групп, β_2 -агонисты, М-холинолитики потеснили препараты теофиллина в терапии астмы.

Неселективные β_2 -агонисты в данной статье рассматриваться не будут, поскольку из-за наличия большого количества побочных эффектов в терапии БА они практически не используются.

Селективные β_2 -агонисты представлены двумя группами веществ – короткого и пролонгированного действия, каждая из которых имеет свою нишу в терапии БА. Короткодействующие препараты преимущественно используются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов и небулизированных форм, они являются наиболее щадящими и высокоэффективными β_2 -агонистами при БА.

Эти вещества представлены салбутамолом, тербуталином и фенотеролом. Они применяются для купирования приступов астмы и назначаются в режиме «по требованию», могут быть рекомендованы вместо ранее используемых неселективных β_2 -агонистов, таких как орципреналин (алупент, Астмопент). Фенотерол обладает частичной β_2 -селективностью и характеризуется более мощным в сравнении с салбутамолом бронхолитическим действием, но также и большим риском развития побочных эффектов. Пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) не предназначены для быстрого купирования приступов астмы и не используются в режиме «по требованию». Учитывая быстрое наступление бронхолитического эффекта после применения формотерола (1–3 мин), препарат может оказаться эффективным при купировании имеющегося бронхоспазма. Пролонгированные

β_2 -агонисты могут быть добавлены к проводимой ингаляционной кортикостероидной терапии БА, их назначение не замещает базисную терапию ИГКС. Показаниями к использованию пролонгированных β_2 -агонистов является обратимая бронхиальная обструкция у пациентов, нуждающихся в длительной и регулярной бронходилатационной терапии и получающих адекватные дозы ингаляционных противовоспалительных препаратов. Важно объяснить больным, что эти препараты не предназначены для купирования острых приступов удушья, а назначаются для их профилактики, в качестве длительного контроля над симптомами БА [20, 21].

β_2 -Агонисты являются средствами симптоматической терапии и существенно не влияют на активность воспаления в бронхах. Временное облегчение состояния на фоне применения бронхолитиков (в частности, КДБА) создает у больного ложную видимость благополучия и возможности самостоятельного управления ходом заболевания. Это может явиться причиной злоупотреблений препаратами за счет многократного превышения оптимальной дозы и как следствие – вести к развитию толерантности к ним, увеличению бронхиальной гиперреактивности, нарастанию обструктивных нарушений и в итоге – к повышению частоты и тяжести обострений БА. Поэтому применение бронхолитиков не должно подменять назначение средств базисной противовоспалительной терапии, являющихся основой лечения персистирующих форм БА.

Основной группой фармакологических средств базисной терапии БА считаются ИГКС. Они демонстрируют наибольшую эффективность из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии. Эффективность лечения астмы с помощью ИГКС демонстрируется их противовоспалительным действием, которое может помочь в снижении гиперчувствительности дыхательных путей, а также частоты и тяжести обострений астмы. Более того, показано, что регулярное применение ИГКС помогает снизить частоту связанных с астмой обращений в отделения неотложной помощи и госпитализаций.

Несмотря на существование современных специальных устройств для ингаляции, у ряда пациентов, в частности у детей младшей возрастной группы, подростков, пожилых или неврологических больных, а также у пациентов без должной мотивации, они не всегда применимы. По данным некоторых исследователей, число больных с низким комплаенсом существенно больше среди пациентов с легким персистирующим течением БА, чем в группе пациентов с тяжелым течением. Основными нарушениями при этом являются нерегулярность использования ингалятора и неправильная техника ингаляции.

Выходом в таком случае представляется использование антилейкотриеновых препаратов.

Как для ранней, так и для поздней фазы аллергического астматического ответа характерно индуцированное аллергеном высвобождение цистеиновых лейкотриенов (LT) из клеток воспаления, в том числе тучных клеток, эозинофилов, базофилов, макрофагов и моноцитов.

Цистеиновые LT (LTC₄, LTD₄, LTE₄) участвуют в развитии бронхиальной обструкции, гиперреактивности и образования воспалительного экссудата в дыхательных путях при БА благодаря четырем основным механизмам:

- 1) привлечению эозинофилов в дыхательные пути – важному этапу патогенеза БА, сопровождающемуся повреждением эпителия и повышением бронхиальной реактивности;

- 2) повышению проницаемости микрососудов, приводящему к экссудации плазмы в бронхиальную стенку, просвет и формированию отека;

3) увеличению секреции слизи, которая вместе с белками плазмы и распадающимися клетками образует слизистые пробки;

4) выраженному бронхоспазму, обусловленному констрикторным действием LT на гладкомышечные клетки дыхательных путей.

Кроме того, цистеиниловые LT могут способствовать гипертрофии и ремоделированию гладкой мускулатуры бронхов. Показано, что синтез LT активируется при контакте организма с аллергеном и как неспецифический механизм при контакте с поллютантами после охлаждения дыхательных путей или физических упражнений.

Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст и зафирлукаст) являются антагонистами $CysLT_1$ -рецепторов, блокируют эффекты цистеиниловых LT, обладают противовоспалительной активностью.

Антилейкотриеновые препараты, например монтелукаст, могут использоваться для лечения:

1) AP как дополнительное противовоспалительное средство, а также для исключения полипрагматии и первичной профилактики БА;

2) для стартовой терапии легкой БА;

3) для БА средней степени и тяжелого течения для усиления терапевтического эффекта ИГКС или комбинированной терапии с целью улучшения контроля БА и снижения доз ИГКС.

А также дополнительно:

4) в терапии аспириновой БА;

5) для профилактики приступов при астме физического усилия;

6) для профилактики сезонных обострений БА (вирусиндуцированной астмы).

Широкое использование ИГКС, а затем и их комбинации с ДДБА в начале прошлого десятилетия способствовало существенному повышению уровня контроля над БА в развитых странах. Например, если к концу 1990-х годов контролируемая БА отмечалась у 5–6% больных, то к 2006 г. хороший контроль над заболеванием обеспечивался уже у 49% больных [8, 13, 14]. Однако в последние годы тенденция, результатом которой было увеличение доли больных с хорошим контролем над БА, практически исчерпала себя. Например, в пяти странах Европы с 2006 по 2010 г. не было отмечено значимого улучшения контроля над заболеванием [8, 15]. В Российской Федерации в 2013 г. контроль над БА по сравнению с 2010 г. остался без изменений [16, 17]. Существует целый ряд факторов, в силу которых контроль над БА остается недостижимым для значительного числа пациентов. К таким факторам следует отнести недостаточный комплаенс, ошибки в технике ингаляций, резистентность к ИГКС и генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и др. Таким образом, дальнейший прогресс в фармакотерапии БА невозможен без новых терапевтических решений, учитывающих влияние этих факторов на течение и прогрессирование заболевания и позволяющих это влияние устранить [8, 18–22]. По мере увеличения возраста больных и продолжительности заболевания астмой эффективность М-холинолитиков и β_2 -агонистов становится сопоставимой, и бывает очень трудно выбрать среди этих препаратов подходящий.

До недавнего времени М-холинолитиками в терапии БА отводилась незначительная роль: их назначали в комбинации с β_2 -агонистами для купирования симптомов. Было известно, что комбинация М-холинолитика (ипратропия) и β_2 -агониста обеспечивает лучший бронхолитический эффект, чем назначение этих препаратов по отдельности [8, 23]. При обострениях БА комбинированная терапия примерно в 2 раза снижает риск госпитализации, причем эффективность такого лечения повышается пропорционально тяжести обострений [8, 24–26].

Эффективность М-холинолитиков именно среди наиболее тяжелых больных БА можно объяснить с двух позиций. Известно, что частые ингаляции β_2 -агонистов приводят к десенситизации и сокращению числа функционально активных β_2 -адренорецепторов в тканях дыхательных путей [25]. Таким образом, эффективность β_2 -агонистов при лечении тяжелой БА может быстро снижаться, в то время как бронхолитическое действие М-холинолитиков остается стабильным [26].

Механизм действия М-холинолитических препаратов основан на том, что, имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, они являются его конкурентным антагонистом, тем самым блокируя действия ацетилхолина на М-холинергические рецепторы, которые представлены преимущественно в крупных воздухоносных путях. Основными препаратами, относящимися к М-холинолитикам, являются ипратропиум, окситропиум и тиотропиум.

В настоящее время всеми учеными мира, работающими в сфере поиска новых подходов к лечению больных БА, признано положение о разнородности этого хронического заболевания, выделены фенотипы и эндотипы, существенно отличающиеся друг от друга. Этим объясняется и требование подбора совершенно разной терапии для БА в отличающихся друг от друга клинических ситуациях. Несомненно, что основу лечения БА составляет противовоспалительная (в большинстве случаев ИГКС) и бронхолитическая терапия (преимущественно β_2 -агонистами). Но не всегда удается добиться желаемого успеха использованием только этих ЛС. Именно в таких случаях перед врачом встает задача выбора дополнительной терапии, которая сможет привести пациента к контролю над БА. Актуальными остаются следующие комбинированные стратегии: добавление к ИГКС ДДБА в стандартной дозе, увеличение дозы ИГКС и добавление препаратов из других групп.

В заключение следует отметить, что AP и БА являются очень серьезной проблемой вследствие своей большой распространенности и резкого снижения качества жизни. Поэтому своевременная диагностика и лечение данных заболеваний являются важным направлением в практике аллергологов-иммунологов, пульмонологов, ЛОР-врачей и терапевтов.

Литература/References

1. Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М: ГИЦ Институт иммунологии, РААКИ, 2002. / Gushchin IS, Il'ina NI, Pol'sher SA. Allergicheskii rinit. Posobie dlia vrachei. M: GNTS Institut immunologii, RAAKI, 2002. [in Russian]
2. Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012; 2: 18–24. / Nazarova EV, Il'ina NI. Allergicheskii rinit: aktual'nye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Effektivnaia farmakoterapiia. Allergologiya i immunologiya. 2012; 2: 18–24. [in Russian]
3. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Педиатрия. Под ред. ААБаранова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 1–16. / Allergicheskii rinit. Klinicheskie rekomendatsii. Pediatriia. Pod red. AABaranova. M: GEOTAR-Media, 2005; s. 1–16. [in Russian]
4. Гаращенко Т.И. Аллергические риниты: проблемы медикаментозного лечения. Consilium Medicum. 2000. Экстрваыпуск; с. 12–3. / Garaschenko TI. Allergicheskieskie rinity: problemy medikamentoznogo lecheniia. Consilium Medicum. 2000. Ekstravaypusk; s. 12–3. [in Russian]
5. Государственный реестр лекарственных средств. М: МЗ РФ, 2008. / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. M: MZ RF, 2008. [in Russian]
6. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М: Фармакус Принт, 1998. / Gushchin IS. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'. M: Farmakus Print, 1998. [in Russian]
7. To T, Stanojevic S, Moores G et al. Global Asthma Prevalence in Adults. BMC Public Health 2012; 12: 204.
8. Архитов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике. М: Атмосфера. Практическая пульмонология. 2014; 1: 2–7. / Arkhitov VV. Noveye perspektivy povyseniia kontroliia nad

- bronkial'noi astmoi. Ot nauki k praktike. M.: Atmosfera. Prakticheskaja pul'monologija. 2014; 1: 2–7. [in Russian]
9. Akdis C, Papadopoulos N. Highlighting research needs in allergy. EAAI newsletter, 2012, issue 29; p. 7.
 10. Koberlein J, Anna CK, Sieber J, Mosges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. Asian PAC J Allergy Immunol 2013; 31 (2): 148–56.
 11. Rabe KF, Vermeire AP, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2000; 16: 802.
 12. Partridge MR, Myrseth S-E, Busse WW et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006; 6: 13.
 13. Demoly P, Amunziata K, Gubba E et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev 2012; 21 (123): 66.
 14. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология. 2011; 6: 87. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrisina E.V. Kontrol' nad bronkial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo nabljudatel'nogo issledovaniia NIKA. Pul'monologija. 2011; 6: 87. [in Russian]
 15. Исследования ГФК-Русь 2012–2013. http://www.evrika.ru/show/6625/company_feed / Issledovaniia GfK-Rus 2012–2013. http://www.evrika.ru/show/6625/company_feed [in Russian]
 16. Milgrom H, Bender B, Ackerson L et al. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 1051.
 17. Rootmensen GN, Jansen HM, de Haan RJ et al. Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23 (5): 323.
 18. Humbert M, Holgate S, Boulet L-P et al. Asthma control or severity: that is the question (pages 95–101). Allergy 2007; 62 (2): 95.
 19. Donohue JF. Therapeutic Responses in Asthma and COPD: Bronchodilators. Chest 2002; 122: 47.
 20. Nadel JA, Barnes PJ. Autonomic regulation of the airways. Annu Rev Med 1984; 35: 451–67.
 21. Joos GF. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55 (5): 411–4.
 22. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010; 363 (18): 1715–26.
 23. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (2): 315–22.
 24. Adams KS, Lowe DK. Ann Pharmacother 2013; 47 (1): 117.
 25. Panning CA, DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacotherapy 2003; 23 (2): 183–9.
 26. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. Curr Opin Pulm Med 2010; 16 (2): 97–105.

Сведения об авторах

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием «Бронхиальная астма» ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии.
E-mail: kurbacheva@gmail.com

Польнер Сергей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния «Бронхиальная астма» ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии

Смирнов Дмитрий Сергеевич – аспирант отд-ния «Бронхиальная астма» ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии