

Н.М.Ненашева

Возможности достижения стабильного контроля бронхиальной астмы с учетом вариабельности заболевания

ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последиипломного образования": 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

N.M.Nenasheva

Abilities to achieve stable control of asthma with regard to variability of the disease

Key words: bronchial asthma, variability, control, ACT, ACQ, treatment with fixed-dose inhaled steroids / long-acting β_2 -agonists.**Ключевые слова:** бронхиальная астма, вариабельность, контроль, АСТ, АСҚ, терапия фиксированными дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов.

Цель терапии бронхиальной астмы (БА), указанная уже в первых международных руководствах, заключается в минимизации симптомов, оптимизации легочной функции и предотвращении обострений. Оценка легочной функции зачастую являлась главным критерием оценки эффективности лечения, однако было показано, что легочная функция не коррелирует с выраженностью воспаления в дыхательных путях и симптомов БА [1]. В последних международных руководствах было предложено оценивать контроль БА. Это обобщающий термин, включающий в себя оценку симптомов БА, легочной функции и частоты и тяжести обострений БА, а также использование препаратов для облегчения симптомов заболевания. В Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA) за 2006 г. впервые была рекомендована классификация БА по уровню контроля с выделением контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой форм. Такой подход лучше описывает состояние БА относительно проводимых лечебных мероприятий, он отражает понимание того, что тяжесть БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа на терапию и что у пациента степень тяжести заболевания может изменяться в течение нескольких месяцев или лет. На динамику контроля БА влияют триггеры или проводимая терапия, и, хотя он частично определяется тяжестью болезни, прежде всего, он предполагает оценку адекватности лечения. Главным показателем эффективности терапии БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием.

В совместном согласительном документе Американского торакального и Европейского респираторного обществ, посвященном определению контроля и обострений БА, отмечается, что контроль БА — это состояние, при котором различные проявления БА редуцированы или отсутствуют полностью в резуль-

тате лечения [2]. Там же указано, что, хотя тяжелые обострения БА чаще встречаются при плохо контролируемой БА, но могут развиваться и при легкой и хорошо контролируемой формах. В связи с этим оценка данного показателя должна включать в себя не только текущий контроль клинических проявлений (симптомы, ночные пробуждения, использование препаратов скорой помощи, ограничение активности и состояние легочной функции), но и контроль прогнозируемых в будущем рисков обострений БА, снижения функции легких и нежелательных побочных эффектов от лечения. Важность данного подхода отражена в последнем пересмотре GINA 2009 г. в качестве дополнения к таблице "Уровни контроля БА" (табл. 1) [3]. Здесь указаны некоторые признаки, связанные с повышенным риском развития обострений БА и нежелательных побочных эффектов от лечения. У пациентов с такими признаками повышен риск развития обострений БА. Бесспорным предвестником дальнейшего неконтролируемого течения БА и развития обострения является текущий плохой контроль заболевания [4]. Однако в настоящее время проводится активный поиск и других, не зависящих от категории текущего контроля, маркеров риска вероятных обострений БА в ближайшем и отдаленном будущем.

На сегодняшний день контроль БА оценивается с помощью клинико-функциональных параметров. Причем особое значение придается самостоятельной оценке контроля пациентом с помощью специально разработанных вопросников, которые полностью или частично заполняются больным. Существует несколько валидизированных (доказавших достоверность и одобренных) инструментов для оценки уровня контроля БА. Наиболее востребованы три из них: Тест по контролю над астмой (*Asthma Control Test*, АСТ™), Вопросник по контролю над астмой (*Asthma Control Questionnaire*, АСҚ), Вопросник для оценки

Таблица 1
Уровни контроля БА (GINA, 2009)

Характеристики	Контролируемая БА (все нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют или ≤ 2 эпизодов в неделю	> 2 эпизодов в неделю	Наличие ≥ 3 признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы / пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствуют или ≤ 2 эпизодов в неделю	> 2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)	Нормальная	< 80 % _{долж.} или наилучшего значения для данного пациента	
Обострения	Отсутствуют	≥ 1 проявления в год	1 в течение любой недели
Оценка рисков в будущем (риска обострений, нестабильного состояния, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов)			
Признаки, которые связаны с повышенным риском развития в будущем побочных эффектов включают в себя: плохой клинический контроль БА, частые обострения в течение последнего года, случаи госпитализации в отделение интенсивной терапии по поводу БА, низкий ОФВ ₁ , контакт с сигаретным дымом, высокие дозы лекарственных препаратов для лечения БА			

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

эффективности терапии астмы (*Asthma Therapy Assessment Questionnaire*, АТАQ). В табл. 2 представлена сравнительная характеристика этих методик.

АСТ был специально разработан для клинической практики и содержит 5 вопросов, отражающих информацию о том, как пациент оценивает контроль своего заболевания. АСТ имеет доступную шкалу оценки, не требует проведения спирометрии, что делает возможным его применение врачами общей практики и пациентами – для самостоятельного мониторинга БА. Кроме того, АСТ хорошо коррелирует с уровнем контроля БА, определенным GINA (табл. 1). В международном мультицентровом исследовании, охватившем 2 949 пациентов с БА в Европе, Великобритании и США, сопоставляли показатели АСТ в баллах и уровень контроля БА по GINA [5]. Было установлено, что АСТ ≤ 19 баллов соответствует частично контролируемой / неконтролируемой БА в 94 % случаев. Ранее было выявлено значение АСТ для неконтролируемой БА, которое составило ≤ 15 баллов [6]. Таким образом, можно заключить, что АСТ ≥ 20 баллов соответствует контролируемой БА, АСТ ≤ 19 баллов – частично контролируемой БА, а АСТ ≤ 15 баллов – неконтролируемой БА. Как показало исследование *M.Schatz et al.*, АСТ может служить прогностическим фактором развития обострения БА, что делает данный тест еще более значимым для оценки текущего контроля и будущих рисков [7]. Например, при показателе АСТ, равном

15 баллам, риск развития обострения БА на 60 % больше, чем при значении 20 баллов (табл. 3).

АСQ был специально разработан для клинических исследований и содержит 7 вопросов (7-й заполняется врачом, т. к. отражает данные спирометрии – ОФВ₁). Существует 2 модификации этого вопросника: состоящая из 6 вопросов версия (не требует выполнения спирометрии) и полная версия, для которой необходима оценка функции внешнего дыхания. Между АСТ и АСQ существует высокая степень корреляции (рис. 1), что свидетельствует о достоверности тестов и возможности их равнозначного применения для оценки контроля БА [6].

АТАQ, содержащий 20 вопросов, был разработан для выявления случаев и причин субоптимального контроля БА.

В РФ в последние годы наибольшее распространение получил вопросник АСТ, который одобрен международным руководством GINA и рекомендован к применению Российским респираторным обществом. Этот тест доступен в интернете на сайте *www.ast-matest.ru*, где пройти его может любой пациент.

Важным преимуществом вопросников по контролю БА является их способность улучшить взаимопонимание между врачом и пациентом и сэкономить время медицинского персонала, т. к. их можно заполнить перед визитом к врачу. Вместе с тем все вопросники имеют один существенный недостаток, связанный с субъективной оценкой контроля БА,

Таблица 2
Сравнительная характеристика вопросников по контролю БА [8]

Оценка симптомов	АСТ	АСQ	АТАQ
Ограничение дневной активности	+	+	+
Одышка	+	+	–
Нарушение сна	+	+	+
Использование сальбутамола	+	+	+
Оценка общего контроля	+	–	+
Частота свистящего дыхания	–	+	–

Таблица 3
Баллы АСТ и риск следующего обострения БА в течение 12 мес. [8]

Баллы АСТ	ОШ по отношению к 20 баллам АСТ	95%-ный ДИ
19	1,09	1,07–1,11
18	1,21	1,19–1,23
17	1,33	1,31–1,35
16	1,46	1,44–1,48
15	1,60	1,58–1,62

Примечание: ОШ – отношение шансов, 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

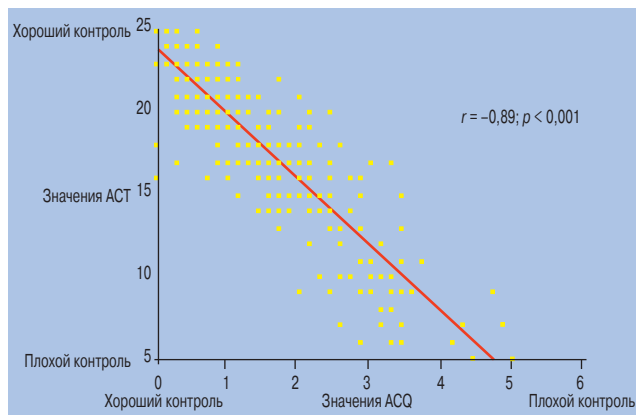


Рис. 1. Корреляция между АСТ и АСQ тестами по оценке контроля БА [8]

обусловленной индивидуальным восприятием больного. Поэтому оценка контроля БА должна быть комплексной и включать как объективные параметры контроля, например показатели спирометрии, так и результаты вопросника (АСТ или АСQ). Методами оптимальной оценки контроля БА для врачей общей практики, помимо данных физикального осмотра больного, могут служить: оценка ПСВ (пикфлоуметрия) и тест АСТ. Для врачей-специалистов набор критериев шире: это показатели спирометрии, АСТ или АСQ, по возможности — оценка маркеров воспаления (NO, эозинофилы в мокроте, бронхиальная гиперреактивность — БГР) и динамики этих параметров на фоне проводимой терапии.

В настоящее время активно изучаются маркеры аллергического воспаления, такие как оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе, эозинофилы в индуцированной мокроте, БГР. Однако, учитывая трудоемкость таких исследований, необходимость специального оборудования и неоднозначность интерпретации результатов, эти методы требуют дальнейшего изучения и стандартизации для того, чтобы они могли быть рекомендованы для применения в повседневной практике. Таким образом, на сегодняшний день контроль БА в рутинной практике оценивается с помощью клинко-функциональных параметров и валидизированных вопросников.

БА является гетерогенным заболеванием по своей природе и вариабельным — по своему течению. Причем вариабельность и гетерогенность БА проявляются в отношении триггеров обострения, сезонности и частоты обострений, а также выраженности воспаления и ответа на фармакотерапию [9–14]. В связи с этим возникает вопрос: может ли контроль БА также быть вариабельным? Ответ на него был дан в исследовании GOAL [15], суть которого заключалась в ступенчатом повышении дозы ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС), в данном случае флутиказона пропионата (ФП), или комбинации иГКС и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) — салметерола / флутиказона пропионата (С / ФП — Серетид) у пациентов с персистирующей БА разной степени тяжести вплоть до достижения полного или, по крайней мере, хорошего контроля БА (фаза I). После достижения полного контроля БА

пациенты в течение всего оставшегося периода исследования продолжали принимать ту дозу ФП или С / ФП, на которой был достигнут контроль (фаза II). Длительность исследования составила 52 нед. Согласно данным GOAL, применение комбинированного препарата Серетид привело к контролю БА у 7 из 10 больных (75 %), а практически у каждого второго больного (41 %) была достигнута и более высокая цель — полный контроль БА. У пациентов, которым была назначена монотерапия ФП, уровень контроля БА оказался значительно ниже. Важно, что при применении С / ФП контроль БА достигался значительно быстрее и с использованием вдвое меньшей дозы иГКС, чем при монотерапии ФП.

Спустя несколько лет E.D.Bateman et al. провели *post-hoc* анализ результатов исследования GOAL с целью определения связи между уровнем достигнутого контроля БА в фазе I и стабильностью контроля в течение фазы II (применение стабильной поддерживающей дозы С / ФП или ФП) [16]. Оказалось, что пациенты, достигшие полного или, по крайней мере, хорошего контроля в фазе I, в последующем (в фазе II) сохраняли этот уровень контроля в течение > 95 % и > 85 % нед. соответственно (рис. 2). Достижение более высокого уровня контроля в фазе ступенчатого повышения доз оказалось предиктором более высокого уровня поддержания контроля в дальнейшем — в фазу поддерживающих доз. Пациенты, у которых к окончанию фазы наращивания доз БА была полностью контролируемой, имели в 31 раз больше шансов сохранить этот уровень и в фазе II, по сравнению с больными, которые к концу фазы I хорошего контроля БА не имели (ОШ = 30,5; 95%-ный ДИ — 24,46–38,02; $p < 0,001$), и в 7 раз больше шансов, по сравнению с пациентами, которые к концу фазы I имели хороший уровень контроля БА (ОШ — 6,63; 95%-ный ДИ — 5,56–7,92; $p < 0,001$). Причем пациенты, получавшие терапию С / ФП, достигали полного контроля БА в 1,2 раза, а хорошего контроля — в 1,27 раза чаще, чем пациенты, получавшие монотерапию ФП (ОШ — 1,2; 95%-ный ДИ — 1,05–1,37; $p = 0,007$ и ОШ — 1,27; 95%-ный ДИ — 1,12–1,45; $p < 0,001$ соответственно).

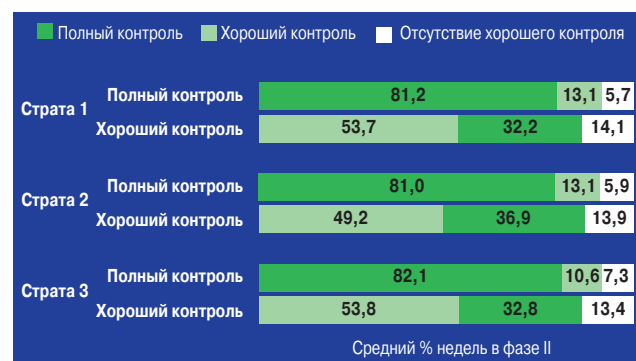


Рис. 2. Достижение полного или хорошего контроля БА (в фазе I) существенно снижает риск нестабильного течения (потери контроля) в последующем (в фазе II) при условии продолжения терапии фиксированными дозами иГКС или иГКС / ДДБА [14]
Страта 1 — пациенты, не получавшие иГКС на момент включения в исследование; страта 2 — пациенты, получавшие низкие дозы иГКС; страта 3 — пациенты, получавшие средние дозы иГКС.

Таким образом, анализ исследования GOAL показал: если контроль достигнут в предшествующие 8 нед., то риск нестабильного течения БА (потери контроля и обострений) в будущем существенно снижается — при условии, что будет продолжена терапия, при которой этот контроль был достигнут. Примечательно, что это положение оказалось справедливым для всех страт, т. е. оно не зависит от предшествующей терапии — по сути, тяжести БА. Вероятность потери контроля обратно пропорциональна уровню достигнутого контроля. Высокая стабильность (низкая вариабельность) контроля БА ассоциирована с низкой вероятностью развития обострений БА и использования ресурсов здравоохранения, в т. ч. обращения за неотложной медицинской помощью. Стабильный контроль БА означает более высокое качество жизни, что было также показано в исследовании GOAL [17]. Качество жизни пациентов улучшалось на протяжении всего исследования, достигая практически максимального уровня у пациентов с полным и хорошим контролем БА.

Заключение

Контроль БА является состоянием, при котором отсутствуют или минимизированы любые проявления заболевания под влиянием лечения. Согласно современным представлениям, оценка контроля БА должна включать в себя не только текущий контроль клинических проявлений (симптомы, ночные пробуждения, использование препаратов скорой помощи, ограничение активности и состояние легочной функции), но и контроль прогнозируемых в будущем рисков обострений БА, снижения функции легких и нежелательных побочных эффектов от лечения. В настоящее время контроль БА в рутинной практике оценивается с помощью клинко-функциональных параметров и валидизированных вопросников. Достижение полного или хорошего контроля БА в течение 8 нед. существенно снижает риск нестабильного течения заболевания (потери контроля) в последующем при условии продолжения терапии фиксированными дозами ИГКС / ДДБА или ИГКС, на фоне которых этот уровень контроля был достигнут. Стабильный контроль БА означает более высокое качество жизни пациентов и низкую вероятность развития обострений и использования ресурсов здравоохранения.

Статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Литература

1. Rosi E., Ronchi M.C., Grazzini M. et al. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 232–237.
2. Reddel H.K., Taylor R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.
3. GINA 2009. Available from: www.ginasthma.com.
4. Sullivan S.D., Wenzel S.E., Bresnahan B.W. et al. TENOR study Group. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007; 62: 655–660.
5. Thomas M., Kay S., Pike J. et al. The Asthma Control Test TM (ACT) as a predictor of asthma guidelines-specified control: Analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Respir. J. Prim.* 2009; 18 (1): 41–49.
6. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 549–556.
7. Schatz M., Kosinski M., Yarlas A. et al. The Minimally Important Difference (MID) of the Asthma Control Test (ACT) administered by telephone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (4): 719–723.
8. Chipps B.E., Spahn J.D. What are the determinates of asthma control? *J. Asthma* 2006; 43: 567–572.
9. Wenzel S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–813.
10. Szeffler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (2): 233–242.
11. Asthma variability in patients previously treated with β_2 -agonists alone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1088–1094.
12. Silverman R.A., Stevenson L., Hastings H.M. Age-related seasonal patterns of emergency department visits for acute asthma in an urban environment. *Ann. Emerg. Med.* 2003; 42: 577–586.
13. Weiss K.B. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *J. A. M. A.* 1990; 263 (17): 2323–2328.
14. Ritz T., Kullowatz A., Kannies F. et al. Perceived triggers of asthma: evaluation of a german version of the asthma trigger inventory. *Respir. Med.* 2008; 102: 390–398.
15. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
16. Bateman E.D., Bousquet J., Busse W.W. et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of GOAL study. *Allergy* 2008; 63: 932–938.
17. Bateman E.D., Bousquet J., Keech M.L. et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 56–63.

Информация об авторе

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н, проф. кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования; тел.: +7-499-196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Поступила 15.06.11
© Ненашева Н.М., 2011
УДК 616.248-07