

срочного лечения с участием обученных пациентов наблюдалось достоверное снижение всех показателей ($p < 0,05$) и повышение общего показателя КЖ; максимальным оказалось снижение показателей шкалы «Влияние болезни на КЖ пациента».

Представленные результаты подтверждают возможность контроля над течением БА при комплексном клиничко-образовательном ведении пациентов.

Таким образом, научные достижения на рубеже XX–XXI столетий способствовали разработке современных руководств по диагностике и лечению БА с существенным изменением подходов к фармакотерапии БА и ведению пациентов с их обучением. Безусловно, использование лечебно-образовательного комплекса в ежедневной клинической практике требует упрощения методологических подходов, а также специальной подготовки врачей.

Литература

1. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легких и крови // Пульмонология. – 1996; 1: 1–165.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / под ред. А.Г. Чучалина – М.: Атмосфера, 2002. – 104 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. / под ред. А.Г. Чучалина – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
4. Пауэлс Р. Практический подход к астме; пер. с англ. – СПб., 1995. – 173 с.
5. Собченко С.А. Что должен знать и уметь врач, занимающийся длительным лечением больных бронхиальной астмой: пособие для врачей. – СПб.: Нордмедиздат, 2008. – 144 с.
6. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Грантъ, 1999. – 40 с.
7. Федосеев Г., Трофимов В. Стандарты лечения заболеваний и принцип «лечить не болезнь, а больного» – есть ли компромисс? // Врач. – 2010; 12: 2–5.
8. Хамитов Р., Пальмов Л., Новоженков В. Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии // Рос. мед. вести. – 2004; 3: 13–19.
9. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы // Рос. мед. журн. – 2001; 1 (9): 4–8.
10. Цой А.Н. и др. Российское многоцентровое наблюдательное исследование эффективности Симбикорта в условиях реальной клинической практики // Рос. мед. журн. – 2006; 14 (4): 182–187.
11. Barnes P., Pedersen S., Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids // Amer. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1998; 157: 51–53.
12. Bateman E. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Amer. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2004; 170: 836–844.
13. Brewin A., Hughes J. Effect of patient education on asthma management // Br. J. Of nursing. – 1995; 4 (2): 81, 82, 99–101.
14. Ignasio-Garcio J., Gonsales-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow // Amer. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1995; 151: 353–359.
15. Partridge M.R. Examining the need in adults with severe asthma // Eur. respir. rev. – 2007; 16 (104): 67–72.
16. Partridge M. Patient education and delivery of care // Asthma. European respiratory monograph. – 2003; 8: 449–453.
17. Rabe K. et al. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study // Europ. Respir. J. – 2000; 16: 802–807.
18. Reddel H. Peak flow monitoring in clinical practice and clinical asthma trials // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2006; 12

CHANGING THE CONCEPT OF ASTHMATIC PATIENT MANAGEMENT

Professor **S. Sobchenko**, MD; **S. Pospelova**; **E. Leshenkova**, Candidate of Medical Sciences

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

The present-day recommendations to manage patients with asthma have been fundamentally revised. Thus, according to the authors' data, their incorporation into the therapeutic training of patients has reduced emergency care referrals by 13.7 times and admission numbers by 18 times; there have been no needs for resuscitative measures.

Key words: management of patients with asthma, asthma control, patient training, life of quality questionnaire.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

О. Лаврова, доктор медицинских наук,

М. Петрова, доктор медицинских наук, профессор
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E-mail: loverova@bk.ru

Показана определяющая роль ингаляционных кортикостероидов в обеспечении контролируемого течения бронхиальной астмы во время беременности. При комбинированной терапии частота осложнений беременности и масса тела детей при рождении не отличались достоверно от показателей у больных, получавших будесонид с β_2 -симпатомиметиками короткого действия.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, лечение.

В последние полвека внимание исследователей во всем мире обращено на особенности бронхиальной астмы (БА) у женщин детородного возраста, характер течения беременности при БА и разработку путей снижения риска заболевания у будущего ребенка. Распространенность БА у беременных составляет, по данным разных авторов, от 8–9 до 13,3%. Проведенное нами скрининговое исследование в женских консультациях Санкт-Петербурга показало, что симптомы БА имеются у 11,9% беременных женщин.

Ухудшение течения БА чаще происходит в 1-й половине беременности [5]. Отечественными авторами установлено, что более чем в половине случаев нарушение контроля над заболеванием связано со снижением или отменой больными базисной терапии [3]. В проспективном исследовании с участием 2205 беременных отмечена связь наличия симптомов бронхиальной обструкции и осложнений беременности при недиагностированной и, соответственно, нелеченой БА [6]. В то же время в многоцентровом исследовании (более 1500 женщин с БА) обнаружено, что у пациенток с контролируемой БА не увеличивается частота преэклампсии, перинатальной смертности, гипотрофии плода, преждевременных родов, рождения маловесных детей или с врожденными заболеваниями. Эти исследования позволили заключить, что для обеспечения неосложненной беременности и нормальных родов необходим контроль над заболеванием с помощью адекватной терапии [14].

В Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [1] указано: нет оснований опасаться негативного влияния на плод большинства противоастматических препаратов. Адекватно контролируемое лечение теофиллином, ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), β_2 -агонистами, антилейкотриеновыми препаратами (особенно монтелукастом), не сопровождается увеличением частоты пороков плода. Основная задача заключается в достижении контроля симптомов заболевания и поддержании нормальной функции легких. Лечение страдающих БА беременных женщин необходимо проводить в соответ-

ствии с принятыми рекомендациями по лечению этого заболевания [2].

С 1993 по 2004 г. проведено 5 клинических исследований, включавших в общей сложности 6667 беременных женщин, из которых 1929 страдали БА, из них 1599 принимали β_2 -агонисты короткого действия. Полученные данные подтвердили безопасность применения β_2 -агонистов во время беременности. Наиболее предпочтителен из ингаляционных β_2 -агонистов салбутамол (данных о его безопасности у беременных больше всего). Установлено, что АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) у матери, данные доплерометрии фетоплацентарного комплекса, ЧСС плода не меняются после приема максимально разрешенных доз β_2 -агонистов.

В последние годы в клинической практике широко используются ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия – салметерол и формотерол. Проведенные экспериментальные исследования показали, что у крыс, получавших на поздних сроках беременности формотерола фумарат в дозе 6 мг/кг (2000-кратное превышение максимальной рекомендованной суточной ингаляционной дозы для человека при расчете на площадь поверхности тела, в мг/м²), увеличивалась пренатальная и неонатальная смертность. Этого не отмечалось при приеме формотерола фумарата в дозе 0,2 мг/кг (70-кратное превышение указанной выше дозы) [8]. Считается установленным наличие у формотерола токолитического эффекта, т.е. способности к расслаблению мускулатуры матки, однако анализ течения беременности и родов у женщин, использовавших формотерол, продемонстрировал отсутствие различий в исходах беременности с группой, получавшей β_2 -агонисты короткого действия [10].

Салметерол в виде раствора использовали в акушерстве и гинекологии для предотвращения преждевременных родов; увеличения заболеваемости и смертности матерей и новорожденных при введении этого препарата не обнаружено, однако токолитический его эффект был признан недостаточным. Результаты мета-анализа 256 исследований (более 6000 женщин) по использованию β_2 -симпатомиметиков для профилактики преждевременных родов (из них 10 – плацебоконтролируемые) показали у β_2 -симпатомиметиков сравнимое с плацебо действие на сроки родоразрешения, различий в неонатальной смертности или серьезной заболеваемости новорожденных от матерей, получавших и не получавших эту группу препаратов, нет [10].

В исследовании L. Tata и соавт. [16] проанализировано 5124 случая появления детей с врожденной патологией и 30053 случая рождения здоровых детей. При этом не обнаружено связи роста риска развития врожденной патологии с каким-либо видом лечения БА, в том числе длительно действующими β_2 -агонистами.

В докладе экспертов НАЕPP [11] подчеркивается, что фармакокинетика и токсичность β_2 -агонистов длительного действия аналогичны таковым ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, за исключением их более длительной ретенции в легких.

Действие ИГКС на мать и плод тщательно изучено в ряде исследований на животных, а также у беременных женщин [9, 12]. В эти исследования были включены 21072 беременных, из которых 16 900 страдали БА, 6116 получали

Распределение больных по формам и тяжести течения БА

Таблица 1

Степень тяжести БА	Форма БА			итого
	аллергическая	смешанная	неаллергическая	
Дебют заболевания	38 (8,12)	1 (4,55)	1 (11,11)	40 (8,00)
Легкое течение интермиттирующее персистирующее	190 (40,60)	2 (9,09)	2 (22,22)	194 (38,80)
	157 (33,55)	6 (27,27)	2 (22,22)	165 (33,00)
Среднетяжелое персистирующее	77 (16,45)	9 (40,91)	4 (44,44)	90 (18,00)
Тяжелое персистирующее	6 (1,28)	4 (18,18)	1 (11,11)	11 (2,20)
Всего	468 (93,40)	22 (4,40)	10 (2,2)	500 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4, 6: в скобках – %.

Средние дозы ИГКС у пациенток, получавших терапию с разных сроков беременности (M \pm m)

Таблица 2

Начало терапии ИГКС	Доза в разных триместрах, мкг		
	I	II	III
I триместр	809,23 \pm 114,35	655,92 \pm 110,98	489,35 \pm 67,99*
II триместр		872,5 \pm 79,34	667,1 \pm 94,39
III триместр			760,71 \pm 123,11

*p<0,01.

ИГКС. В 2 исследованиях изучали состояние новорожденных. В одном из них сравнивали частоту аномалий у 2014 новорожденных, матери которых принимали будесонид, с общим уровнем аномалий в популяции; в другом сравнивали 2900 новорожденных, матери которых принимали будесонид, с общей популяцией (293 948) новорожденных. Анализ полученных данных позволяет сделать следующие выводы:

- использование ИГКС ведет к снижению риска обострений БА и увеличению дыхательных объемов;
- ни одно из исследований, включая массовые исследования новорожденных, не выявило связи между увеличением количества аномалий развития или других неблагоприятных перинатальных исходов с использованием ИГКС;
- преобладающее большинство данных об использовании ИГКС во время беременности касаются будесонида.

Установлено также, что в группе женщин, получавших терапию ИГКС, был нормальный уровень кортизола и эстриола у плода; масса тела детей при рождении не отличалась от среднепопуляционной. Препаратом выбора для беременных является будесонид, так как убедительных данных о его безопасном применении во время гестации больше, чем о других ИГКС, хотя и опасность последних во время беременности не установлена. Использование других ИГКС возможно у пациенток, которые успешно применяли их до наступления беременности, особенно если принять во внимание утверждение, что смена препарата может нарушить контроль БА [11].

Таблица 3

Осложнения на фоне терапии симбикортом и пульмикортом в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами

Осложнение	Группа сравнения (n=100)	Группа пульмикорта (n=185)	Группа симбикорта (n=80)
Гестоз тяжелого течения	4 (4,0)	8 (4,3)	3 (3,8)
Гестоз среднетяжелого течения	7 (7,0)	18 (9,8)	8 (11,3)
Кесарево сечение	14 (14,0)	48 (25,9)*	21 (26,3)*
Послеродовое кровотечение	2 (2,0)	9 (4,9)	3 (3,8)
Отслойка плаценты	2 (2,0)	4 (2,2)	2 (2,5)
Предлежание плаценты	3 (3,0)	9 (4,9)	4 (5,0)

*p<0,05.

Таблица 4

Характер родоразрешения у больных БА

Родоразрешение	Группа сравнения (n=100)	Больные БА (n=500)	Группа симбикорта (n=80)
Своевременное	90 (90)	431 (86,2)	72 (90)
Преждевременное	6 (6)	40 (8)	5 (6,2)
Запоздалое	4 (4)	29 (5,8)	2 (3,8)

Таблица 5

Средняя масса тела и рост новорожденных, получавших различные виды терапии (M \pm m)

Обследованные	Группа симбикорта		Группа будесонид+ β_2 -агонисты короткого действия		Группа сравнения	
	масса тела, г	рост, см	масса тела, г	рост, см	масса тела, г	рост, см
Мальчики	3552,11 \pm 220,37	52,32 \pm 1,0	3487,44 \pm 92,98	51,81 \pm 0,43	3417,46 \pm 60,36	51,46 \pm 0,30
Девочки	3288,57 \pm 157,66	51,33 \pm 0,76	3332,1 \pm 112,07	50,85 \pm 0,49	3312,39 \pm 66,86	50,89 \pm 0,32
Все дети	3376,92 \pm 170,63	51,80 \pm 0,63	3473,77 \pm 114,62	51,36 \pm 0,33	3366,61 \pm 45,11	51,18 \pm 0,22

Таблица 6

Характер родоразрешения и масса тела новорожденных в группе беременных, получавших серетид

Показатель	Течение БА		
	легкое	среднетяжелое	тяжелое
Масса тела новорожденных, г	3416 \pm 142	3236 \pm 189	2890 \pm 251
Роды срочные	100	6 (75,7)	2 (50)
Контроль БА, %	100	100	Неполный

Такие комбинированные препараты, как симбикорт (формотерол+будесонид), серетид (салметерол+флютиказон), в последние годы все шире используются на фоне беременности при трудно контролируемой БА; осложнений при данном виде терапии также не отмечено [13]. Напротив, высказывается мнение, что комбинированная терапия у беременных женщин позволяет быстрее достигнуть оптимального контроля над БА среднетяжелой степени, чем монотерапия ИГКС [4].

Нами разработана преемственная система помощи беременным, страдающим БА. Первым ее этапом была организация направления женщин в НИИ пульмонологии терапевтами женских консультаций. Всего на консультацию пульмонолога были направлено 724 больных, диагноз заболевания подтвержден у 608; все они взяты под наблюдение. На базе НИИ пульмонологии и клиники госпитальной терапии СПбГМУ осуществлено клиничко-функциональное обследование 500 беременных женщин, страдающих БА. Наблюдение проводили на протяжении всего периода беременности (с момента обращения) и после родов. Возраст пациенток с БА колебался от 17 до 43 лет (в среднем – 27,73 \pm 5,2 года). Форму и тяжесть течения БА устанавливали на основании международных согласительных документов (GINA, 2002). Распределение больных по формам и тяжести течения БА представлено в табл. 1. Группу сравнения составили 100 беременных (средний возраст – 27,74 \pm 0,24 года) без БА, родоразрешение у которых произошло в те же годы в клинике акушерства и гинекологии СПбГМУ. Лечение проводилось в соответствии с представлениями о ступенчатой терапии БА (GINA, 2002) с учетом категории безопасности FDA применяемых препаратов. Состояние всех пациенток мониторировалось пульмонологом вплоть до родоразрешения, наблюдение проводилось в послеродовом периоде.

С 1.01.2002 г. по 31.12.2007 г. под наблюдением находились 534 ребенка, родившихся от матерей, страдающих БА. Из них было 277 (51,68%) мальчиков и 257 (48,32%) девочек. Средняя масса тела новорожденных составила 3363,94 \pm 44,06 г, рост – 51,15 \pm 0,2 см, что не отличалось от значений в сравнительной группе (соответственно 3373,8 \pm 92,03 г и 51,08 \pm 0,44 см).

В соответствии с представлениями о ступенчатой терапии БА всем больным с персистирующим течением заболевания рекомендовали прием ИГКС в адекватных дозах в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами. Большинству больных (77,1%) был назначен будесонид в виде пульмикорта-турбухалера (ИГКС-препарат, по критериям FDA отнесенный к группе В). Если больные до консультации пульмонолога получали препараты других групп (беклометазон, флютиказон) с хо-

рошим эффектом, характер терапии был сохранен (таких пациенток было 41 – 10,8%). Всего в терапии ИГКС нуждались 379 (75,8%) обследованных. При подсчете средних доз ИГКС у больных, получавших эту группу препаратов с различных сроков беременности (табл. 2), выявлено отчетливое снижение средней дозы у пациенток, получавших ИГКС с I триместра, причем в III триместре доза препаратов была существенно ниже ($p < 0,01$), чем у больных, начинавших получать ИГКС со II и III триместра.

Помимо применения терапии ИГКС в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами некоторым пациентам назначали комбинированные препараты: β_2 -агонист длительного действия и ИГКС: пульмикорт (160 мкг)+формотерол (4,5 мкг) или флутиказон (250 мкг)+салметерол (50 мкг). Комбинированные препараты назначали в следующих случаях:

- больная получала данный препарат до беременности, на фоне чего был достигнут контроль над заболеванием;
- препарат назначен в период беременности при обострении заболевания в другом лечебном учреждении и контроль над заболеванием был достигнут;
- максимальные дозы ИГКС в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами не позволяли полностью контролировать заболевание.

Всего базисная терапия симбикортом проведена 80 больным с персистирующим течением БА. Средняя доза пульмикорта, которую получали больные с I триместра беременности в составе симбикорта ($426,56 \pm 84,34$ мкг), была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем при приеме пульмикорта ($628,32 \pm 105,86$ мкг) в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами.

При сравнении частоты осложнений беременности в группах женщин с БА, с таковой у беременных без БА (табл. 3) достоверными различия оказались лишь в частоте родоразрешения путем кесарева сечения.

В группах, получавших разные виды терапии, частота осложнений беременности достоверно не различалась. Не выявлено также достоверных различий в сроках родоразрешения у больных БА в целом и в группе сравнения (табл. 4).

При сопоставлении массы тела и роста новорожденных, получавших различные виды терапии с показателем в группе сравнения (табл. 5), достоверных различий не выявлено.

В группе больных ($n=15$), которым в период беременности проводили лечение серетидом, течение БА было легким у 4 человек, среднетяжелым – у 7, тяжелым персистирующим – у 4 (табл. 6). При БА легкого и среднетяжелого течения масса тела новорожденных не отличалась от таковой в группе больных БА в целом ($3366,61 \pm 45,11$ г); у 10 из 11 беременных роды были срочными; контроль над заболеванием достигнут во всех случаях. При БА тяжелого течения масса тела детей была несколько ниже (различия не достоверны); в 2 случаях роды были преждевременными (на сроках 36 и 38 нед), контроль над заболеванием у 2 из 4 больных не достигнут, что соответствует общим тенденциям течения беременности у больных с тяжелой БА.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что назначение адекватной базисной терапии с I триместра беременности позволяет снизить дозу ИГКС до минимальной. Средняя доза пульмикорта, которую больные получали в составе симбикорта, достоверно ниже, чем при

приеме пульмикорта в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами. Частота осложнений беременности, показатели массы тела и роста новорожденных при различных видах терапии были близкими. Назначение комбинированных препаратов позволяло достичь контроля БА. При этом существенных различий в характере течения беременности и сроках родоразрешения не выявлено, что позволяет рекомендовать комбинированную терапию при БА у беременных женщин.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007 г. / докл. рабочей группы GINA (Global initiative for asthma); пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2007. – 108 с.
2. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – 51 с.
3. Купаев В.И., Косарев В.В., Филиппова Т.Ю. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности. – Самара: Литфонд, 2004. – 103 с.
4. Купаев В.И., Игнатъев А.В. Перспективы достижения оптимального контроля над бронхиальной астмой у беременных женщин // Сб. тез. 15-го Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – № 9.
5. Alexander S., Dodds L., Armson B. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1998; 92 (3): 435–440.
6. Bracken M., Triche E., Belanger K. et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies // *Obstet. Gynecol.* – 2003; 102 (4): 739–752.
7. Galik M., Gaspar R., Kolarovszki-Sipiczki Z. et al. Gestagen treatment enhances the tocolytic effect of salmeterol in hormone-induced preterm labor in the rat in vivo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008; 198 (3): 319.
8. Ida H. General pharmacology of (alpha RS)-3-formamido-4-hydroxy-alpha-[[[(alpha RS)-p-methoxy-alpha-methylphenethyl]amino]methyl] benzyl alcohol fumarate dihydrate (BD 40A), a new bronchodilator agent // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* – 1980; 76 (7): 633–654.
9. Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1999; 93 (3): 392–395.
10. Lam F., Gill P. Beta-agonist tocolytic therapy: Rev. // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2005; 32 (3): 457–484.
11. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005; 115 (1): 34–46.
12. Norjavaara E., de Verdier M.G. Normal pregnancy outcomes in a populationbased study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003; 111 (4): 736–742.
13. Perrio M., Wilton L., Shakir S. A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance // *Drug Saf.* – 2007; 30 (8): 681–695.
14. Schatz M., Dombrowski M., Wise R. et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004; 113 (6): 1040–1045.
15. Tan K., Thomson N. Asthma in pregnancy // *Am. J. Med.* – 2000; 109 (9): 727–733.
16. Tata L., Lewis S., McKeever T. et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007; 175 (10): 991–997.

SPECIFIC FEATURES OF THERAPY FOR ASTHMA DURING PREGNANCY

O. Lavrova, MD PhD; Professor M. Petrova, MD PhD

Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper shows the decisive role of inhaled corticosteroids in providing the monitored course of therapy for asthma during pregnancy. During combined therapy (ymbicort + seretide), the frequency of pregnancy complications and birth weight did not differ significantly from those in patients receiving budesonide in combination with short-acting β_2 -sympathomimetics and in healthy pregnant.

Key words: asthma, pregnancy, treatment.