

**ОБЗОРИ
REVIEWS**
ХРОНОБИОЛОГИЯ НА НОЩНАТА АСТМА
М. Янкова и С. Филчев

Детска клиника, УМБАЛ "Александровска" – София

CHRONOBIOLOGY OF NOCTURNAL ASTHMA
M. Yankova and S. Filchev

Pediatric Clinic, MHAT "Alexandrovska" – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Нощната астма се дефинира като проява на нощни екзацербации при пациенти с бронхиална астма, при които вариабилността на върховия експираторен дебит (peak expiratory flow, PEF) е най-малко 20%. Нощната астма се наблюдава при две трети от астматиците. В основата на нейните патогенетични механизми стоят промените в циркадните биологични процеси. Нощните екзацербации се установяват по-често като проява на тежка форма на бронхиалната астма, но могат да бъдат единствена клинична проява на заболяването. За да се постигне по-добър ефект от лечението, което включва кортикостероиди, бавнодействащи β_2-агонисти, теофилин, антилевкотриени и антихолинергични медикаменти, се препоръчва то да се провежда в точно определени часове от денонощието. Пълното разбиране на циркадните ритми на биологичните процеси и тяхното влияние върху клиничните прояви на нощната астма ще доведе до развитието на нови терапевтични стратегии.</p> <p>нощна астма, хронобиология, хронотерапия, възпаление</p> <p><i>Д-р Милена Янкова, Детска клиника, Александровска болница, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 9230 359</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Nocturnal asthma is defined as an exacerbation of the underlying asthma condition at night, with usual peak expiratory flow variability of at least 20%. Approximately two-thirds of asthmatics suffer nighttime symptoms. The underlying mechanism likely involves endogenous circadian rhythms acting on the hyperreactive bronchi of people with asthma. Although patients with more severe asthma often have nighttime symptoms, nocturnal asthma may have some unique features. A chronotherapeutic approach, in which corticosteroids, long-acting β-agonists, theophylline, leukotriene modifiers and anticholinergic medication are administered at specified times during the day, may enhance response to therapy. An increased understanding of circadian rhythms and their impact on nocturnal asthma should ultimately lead to the development of novel therapeutic strategies.</p> <p>nocturnal asthma, chronobiology, chronotherapy, inflammation</p> <p><i>Milena Yankova, M. D., Pediatric Clinic, MHAT "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 359</i></p>

Нощната астма се характеризира със следните феномени: нощни екзацербации, обуславящи повишена употреба на бронходилататори, повишена бронхиална хиперреактивност, влошена белодробна функция [25].

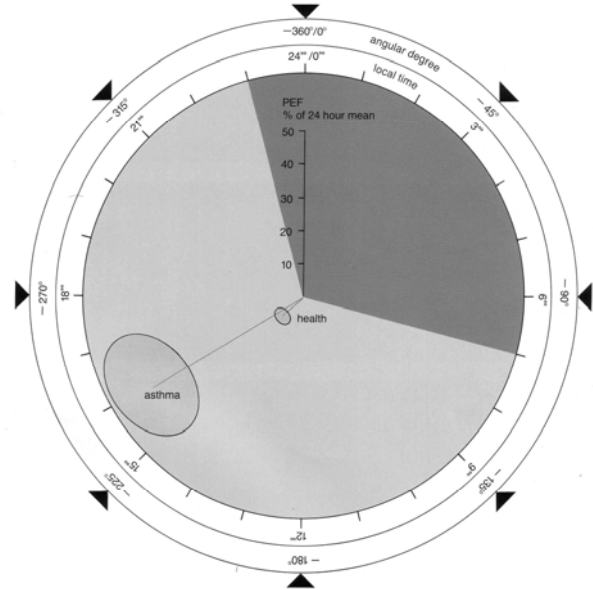
Нощната симптоматика на астмата е сигурен маркер за тежестта на заболяването и е свързана със сигнификантно увеличаване на болестността и смъртността. Тя е добре известна на пациентите, но често остава неразпозната от клинициста. Установено е, че 40% от пациентите с астма имат нощна симптоматика всяка вечер, 64% – поне 3 нощи в седмицата, а 74% – веднъж седмично, като при 90% от тези пациенти нощната симптоматика се проявява най-често към 4 часа сутринта, което е свързано с циркадните вариации на различните биологични процеси [25].

В патогенезата на нощната астма вземат участие както екзогенни агенти, така и циркадните промени на множество ендогенни механизми, включващи бронхиалната реактивност, участието на автономната нервна система, хормоналните нива, инфламаторните клетки и медиатори (фиг. 1).

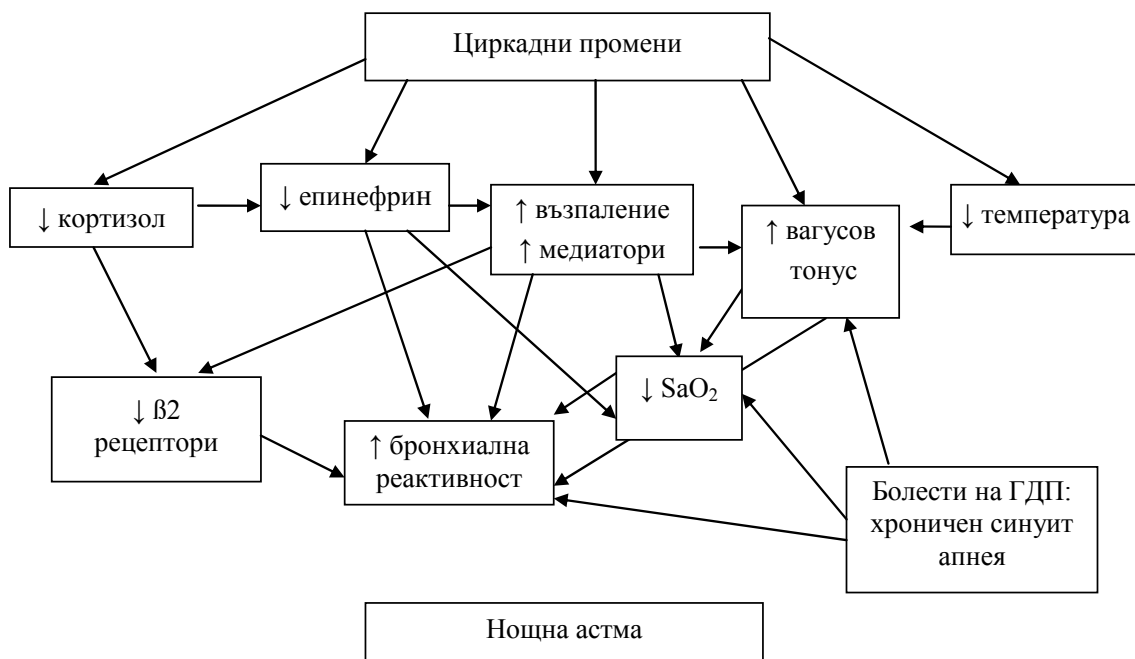
ХРОНОБИОЛОГИЯ НА АСТМАТА

Хронобиологията е наука, която изучава биологичните ритми и техните механизми. Известно е, че всеки биологичен ритъм има своя определена периодичност. Циркадният цикъл има повторемост на всеки 24 часа. Така например

динамичните показатели на белодробната функция, изследвани чрез определяне на форсирания експираторен обем за една секунда (FEV1), са най-високи в 16 часа следобед и най-ниски в 4 часа сутринта, което определя и особената склонност към нощни астматични пристъпи [4, 8, 21]. Циркадна (денонощна) вариабилност на върховия експираторен дебит (PEF) се установява и при здрави индивиди, но е с 4-5 пъти по-ниска амплитуда от тази при астматиците (фиг. 2).



Фиг. 2. Поларен плот на циркадните вариации в стойностите на PEF при здрави и при индивиди с астма (по Hetzel&Clark, 1980). Амплитудата на PEF при астматиците, изразена като % от 24-часовата средна, е 25,5 % срещу 4,2 % при здравите. Акрофазите не се различават при двете групи



Фиг. 1. Патогенетични механизми на нощната астма

ИНФЛАМАТОРНИ КЛЕТКИ И МЕДИАТОРИ

Хроничният възпалителен процес е един от основните механизми, участващи в патогенезата на бронхиалната астма, което дава основание да се предположи участието му в генезата на нощните прояви на бронхиална обструкция.

Установено е, че 40% от астматичните екзацербации се дължат на късна имуноалергична реакция, с начало около четири часа след алергенната експозиция. Ранната алергична реакция се различава съществено от късната. Тя започва до един час след експозицията и води главно до спазъм на бронхиалната гладка мускулатура. Проведени са различни проучвания, които установяват, че нивото на инфламаторните клетки в бронхоалвеоларния лаваж (БАЛ) при астматици с нощна симптоматика в сравнение с такива, при които липсват нощни прояви, показва циркадна вариация, като нивото на неутрофилите и еозинофилите в БАЛ е по-високо в 4 часа сутринта в сравнение с 16 часа [11, 14].

Промени в нивото на левкотриените в БАЛ и урината се установяват и при деца с нощни екзацербации. При тях нивата на левкотриен Е4, IL-4 и IL-5 са сигнификантно увеличени, което корелира с нощния спад на FEV1 [3].

Съществува хипотеза, че една от причините за влошаване на белодробната функция през нощта е увеличаването на инфламаторните клетки и медиатори в белодробната тъкан. Kraft и сътрудници [11] провеждат ендо- и трансбронхиална биопсия в 4 и 16 часа при пациенти с нощни прояви на бронхиална обструкция и при такива без нощни екзацербации. Увеличаването на нивото на еозинофилите и CD4+ лимфоцитите е налице само при трансбронхиалната биопсия, и то само при пациентите с нощна симптоматика, като нивото на еозинофилите и CD4+ лимфоцитите в 4 часа е сигнификантно по-високо в сравнение с 16 часа. Това е едно от доказателствата, че белодробният възпалителен процес е сред причините за влошаване на нощната белодробна функция.

Други неинвазивни методи установяват увеличаване на нивото на азотния окис в издишания въздух от 16 до 22 часа и в 4 часа, като стойностите на азотния окис в 22 и 4 часа са почти еднакви. Тези промени са налице единствено при пациенти с нощни епизоди на бронхиална обструкция, което доказва участието на възпалителния процес в патогенезата на нощните екзацербации на астмата [6].

ХОРМОНАЛНИ ПРОМЕНИ

Циркадните промени, които се установяват в нивата на епинефрина и кортизола, допринасят допълнително за влошаване на белодробната функция през нощта. Кортизолът проявява противовъзпалителното си действие, от друга страна, епинефринът чрез β_2 -рецепторите на бронхиалната гладка мускулатура води до бронходилатация и същевременно инхибира отделянето на хистамин и други медиатори от сенсibiliзираните мастоцити. Нивото на кортизола и епинефрина е най-високо сутрин между 6 и 8 часа и най-ниско между 22 и 24 часа. Тези циркадни промени са налице както при астматици, така и при лица без астма. Инфузията на физиологични дози епинефрин или кортизол води до подобряване на белодробната функция и до намаляване на нивото на хистамина, което говори за участието на тези хормони в патофизиологията на нощната астма [1].

ХОЛИНЕРГИЧЕН ТОНУС

В патогенезата на нощната астма играе роля и парасимпатиковата нервна система. При плацебо-контролирано проучване при 10 пациенти, при които интравенозно е въведен атропин в 4 и 16 часа, е изследван форсираният експираторен обем за 1 секунда (FEV1) [16, 17]. Установено е покачването му, особено сигнификантно изразено в 4 часа. Тези промени не се установяват в плацебо-групата, което доказва ролята на вагусовата инервация в патогенезата на нощната астма.

Обсъжда се и ролята на някои допълнителни патогенетични фактори, между които гастроезофагеалния рефлукс (ГЕР). Наличието на ГЕР засилва проявите на бронхиална астма, или поспециално кашлицата. Интересен е фактът, че при тези пациенти липсват типичните за ГЕР клинични симптоми. Декубиталната позиция на тялото и намаленият тонус на долния езофагеален сфинктер, свързан с въздействието на някои антиастматични средства, могат да увеличат честотата на епизодите на ГЕР. Все още обаче ролята на ГЕР за засилване проявите на нощната астма е спорна. Не е съвсем ясно дали аспирацията на кисел стомашен сок, или езофагеално стимулираният вагусов рефлекс са пряка причина за влошаване на белодробната функция. Проучване при пациенти с нощна астма и ГЕР чрез рН-метрия доказва наличието на изразен рефлукс [13, 24]. Не е намерена обаче връзка между увеличаване на нощната ацидна секреция и степента на бронхоспазъм. След провеждане на лечение с омепразол за 8 седмици при тези пациенти се

наблюдава подобрение на нощната симптоматика, докато стойностите на сутрешния FEV1 се подобряват незначително. Тези доказателства отхвърлят ролята на ГЕР като един от водещите фактори, участващи в патогенезата на нощната астма.

Така или иначе, патогенетичният механизъм на нощната астма все още не е напълно изяснен. Най-вероятно има синергично действие на множество фактори, като някои от тях имат само инициращо действие за проявата на нощната симптоматика. Нощната астма не може да се представи като отделна нозологична единица, но тя е най-често проява на тежка форма на бронхиална астма или е резултат от провокиращи фактори, които се проявяват по време на сън.

ХРОНОТЕРАПИЯ НА НОЩНАТА АСТМА

Въпреки високата честота на нощната симптоматика при пациенти с бронхиална астма, тя често остава недооценена както от тях, така и от клиницистите. Това изисква откриване на потенциалните причини за нощните екзацербации и елиминирането им, което води до подобряване на контрола над астмата. Така например честа причина за появата на нощни екзацербации е алергичният ринит. Неговото диагностициране и лечение често водят до подобряване на нощната симптоматика. Експозицията на алергени през деня, в частност на домашния прах, може да доведе до влошаване на белодробната функция през нощта. Редуцирането на количеството домашен прах може до известна степен да подобри нощните симптоми на астмата. Лечението на ГЕР като причина за нощните екзацербации при пациенти с астма е труден проблем. В случаите, при които е установена причинно-следствената връзка между ГЕР и нощните симптоми на бронхиална обструкция, прилагането на антиацидни средства, а при по-тежките форми – и оперативно лечение, водят до сигнификантно подобрение. Сънната апнея също може да доведе до влошаване на нощните симптоми на астмата. Поставянето на назален СРАР (continuous positive airway pressure) подобрява както дневните, така и нощните симптоми на астма [7]. При установяването на нощни епизоди на бронхиална обструкция два или повече пъти в месеца е необходимо да се осъществят промени в контролиращата терапия на астмата.

Хронофармакологията, или хроноterapia, има за цел да оптимизира лечението на заболяването, съобразявайки се с циркадните промени при отделните патофизиологични процеси, с фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите. Нейна основна задача е установяването на точното време на прием на

дадено лекарство, така че да се постигне максимална ефективност при минимална токсичност.

Кортикостероиди

Кортикостероидите са основни медикаменти в лечението на бронхиалната астма. Времето на техния прием е от важно значение както за тяхната ефективност, така и за проявата на странични ефекти. Според проучвания, при които кортикостероидите са давани в 8, 15 и 20 часа, е установено, че максимална ефективност от проведеното лечение има при прием на тези препарати в 15 часа, демонстрирано със сигнификантно подобряване на нощния FEV1, намаляване на нивото на противовъзпалителните клетки в БАЛ в 4 часа и намаляване честотата на нощните екзацербации [2, 18, 19]. Такива ефекти не се установяват при прием на медикаментите в 8 или в 20 часа. Страничните ефекти, свързани с потискане на надбъбречната жлеза, се проявяват максимално при прием на кортикостероидите в края на деня или през нощта, а минимална инхибция на надбъбречната ос се установява при прием сутрин или в ранния следобед. Тези проучвания подкрепят идеята, че при нощни екзацербации на астмата дозата на кортикостероидите трябва да се дава в 15 часа, тъй като това е най-ефективното време за прием на медикамента. Това важи както за пероралните, така и за инхалаторните кортикостероиди.

Метилксантини

Метилксантините все още са едни от най-често използваните медикаменти за лечение на бронхиалната обструкция. Главен техен недостатък е близостта между терапевтичната и токсичната доза. Ефектът от тяхното приложение е дозозависим. При еднократно даване в 19 часа максимална серумна концентрация се достига 10 часа по-късно, или към 4 часа. Това отговаря на основния принцип на хроноterapia – достигане на максимална серумна концентрация във време, когато лечението е най-необходимо. В проучването на Jarjour [9] теофилинът е даван еднократно в 19 часа и двукратно в рамките на конвенционалния режим. Установено е, че еднократната вечерна доза на теофилина води до сигнификантно покачване на серумната му концентрация през нощта и до подобряване на сутрешния FEV1, като това не се наблюдава при двукратното му приложение [9, 15, 20]. Високата дневна серумна концентрация на теофилина при конвенционалното лечение не е свързана с подобряване на дневната белодробна функция. Теофилинът има известно противовъзпалително действие, което е свързано с намаляване нивото на мукозните EG2-еозинофили, тежестта

на късната алергична реакция и намаляване нивото на неутрофилите и левкотриени В4 в БАЛ през нощта.

Дългодействащи β_2 -агонисти

Редица проучвания са установили ролята на дългодействащите β_2 -агонисти в лечението на нощните прояви на бронхиална обструкция. На пациенти с нощна астма са давани две различни дози салметерол – от 50 и 100 μg [10]. При тези, които са приемали 50 μg салметерол, е отчетено сигнификантно подобрене на FEV1 и качеството на съня. При високите дози на медикамента е наблюдавано нарушение на съня поради стимулиране на ЦНС. При сравняване на ефекта от прилагането на инхалаторен салметерол и перорален теофиллин е установено, че липсва разлика по отношение на клиничната симптоматика, белодробната функция и страничните ефекти. Продължителното прилагане на инхалаторен дългодействащ β_2 -агонист води до сигнификантно подобрене на белодробната функция, като това включва не само FEV1, но и PEF, и до увеличаване на дните и нощите без симптоматика, както и до намаляване честотата на използване на бързодействащ β_2 -агонист [5, 12, 22].

Антилевкотриени

Антилевкотриените са сравнително нова генерация медикаменти, използвани в лечението на бронхиалната астма. Има данни, че те водят до намаляване на нивата на еозинофилите, левкотриените В4 и Е4 в БАЛ в 4 часа сутринта. Клинично това се проявява с намаляване на нощната симптоматика, подобряване на белодробната функция и на сутрешния FEV1 [23].

Нощните епизоди на бронхиална обструкция са симптом за влошаване на тежестта на бронхиалната астма. Те водят до сигнификантно увеличаване на заболяемостта и потенциалната смъртност. Това изисква концентриране на усилията за изясняване на механизма на нощните екзацербации и за създаване на оптимален терапевтичен план с максимална ефективност през най-критичните часове на нощта. Бъдещите открития в областта на циркадните промени в патогенезата на нощната астма ще позволят създаването на по-добра терапевтична стратегия.

Библиография

1. Barnes, P. et al. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. – *N. Engl. J. Med.*, 303, 1980, 263-267.
2. Veam, W. R., D. E. Weiner et R. J. Martin. Timing of prednisone and alterations of airways inflammation in nocturnal asthma. – *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146, 1992, 1524-1530.
3. Bellia, V. et al. Urinary leukotriene E₄ in the assessment

- of nocturnal asthma. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97, 1996, 735-741.
4. Dethlefsen, U. et R. Regges. Ein neues Therapieprinzip bei nächtlichem Asthma. [New therapies for nocturnal asthma]. – *Med. Klin.*, 80, 1985, № 2, 44-47.
5. Fitzpatrick, M. F. et al. Salmeterol in nocturnal asthma: A double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 agonist. – *BMJ*, 301, 1990, 1365-1368.
6. Georges, G. et al. Circadian variation in exhaled nitric oxide in nocturnal asthma. – *J. Asthma*, 36, 1999, 467-473.
7. Guilleminault, C. et al. Nocturnal asthma: Snoring, small pharynx and nasal CPAP. – *Eur. Respir. J.*, 1988, № 1, 902-907.
8. Horowitz, R. J. et R. F. Lemanske. Allergic disease: Pathophysiology and immunopathology. – In: *Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment*. P. Lieberman, J. Anderson (Eds.). Totowa (N. J.), Humana Press Inc., 1997, 1-14.
9. Jarjour, N. N., P. G. Lacouture et W. W. Busse. Theophylline inhibits the late asthmatic response to nighttime antigen challenge in patients with mild atopic asthma. – *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 81, 1998, 231-236.
10. Johnson, M. The beta-adrenoceptor. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 1998, S146-S153.
11. Kraft, M. et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154, 1996, 1505-1510.
12. Lockey, R. F. et al. Nocturnal asthma: effect of salmeterol on quality of life and clinical outcomes. – *Chest*, 115, 1999, 666-673.
13. Mansfield, L. E. et M. R. Stein. Gastroesophageal reflux and asthma: A possible reflex mechanism. – *Ann. Allergy*, 41, 1978, 224-226.
14. Martin, R. J. et al. Airways inflammation in nocturnal asthma. – *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143, 1991, 351-357.
15. Martin, R. J. et al. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. – *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139, 1989, 475-478.
16. Morrison, J. F., S. B. Pearson et H. G. Dean. The parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. – *BMJ*, 296, 1988, 1427-1429.
17. Morrison, J. F. et S. B. Pearson. The effect of the circadian rhythm of vagal activity on bronchomotor tone in asthma. – *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 28, 1989, 545-549.
18. Pincus, D. et al. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: The effect of dosage timing on drug efficacy. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, 95, 1995, 1172-1178.
19. Reinberg, A. et al. Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in eight patients with allergic asthma. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71, 1983, 425-433.
20. Rhind, G. B. et al. Sustained release choline theophylline in nocturnal asthma. – *BMJ*, 291, 1985, 1605-1607.
21. Robertson, D. G. et al. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. – *J. Allergy Clin. Immunol.*, 54, 1974, 244-254.
22. Selby, C. et al. Inhaled salmeterol or oral theophylline in nocturnal asthma? – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155, 1997, 104-108.
23. Spector, S. L., L. J. Smith, M. Glass, and the Accolate Asthma Trialists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150, 1994, 618-623.
24. Tan, W. C. et al. Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. – *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 1990, 1394-1399.
25. Turner-Warwick, M. Epidemiology of nocturnal asthma. – *Am. J. Med.*, 85, 1999, Suppl. 1B, 6-8.