

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-70-77>

# Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы

Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ, А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, И.П. СМЕРНОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Информация об авторах:

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Синопальников Александр Игоревич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Романовских Анна Геннадьевна** – к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессио-

нального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Смирнов Игорь Павлович** – ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## РЕЗЮМЕ

50–75% случаев бронхиальной астмы характеризуется легким (интермиттирующим или персистирующим) течением. Несмотря на минимальное количество ежедневных симптомов, у значительной части пациентов этой популяции персистирует эндобронхиальное воспаление и сохраняется высокий риск обострений. Согласно существующим рекомендациям, противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды – добавляются в качестве поддерживающей терапии на ступени 1 только при недостаточном уровне контроля и повторяющихся обострениях на фоне применения короткодействующих β-агонистов по потребности. Препаратами выбора ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах ставятся на ступени 2 для пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Альтернативой ежедневному применению может стать использование ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с β-агонистами с быстрым началом действия (сальбутамолом или формотеролом) по потребности. Выбор подобной тактики должен быть обоснован низким риском развития обострения (на основании оценки факторов риска неблагоприятных клинических исходов/обострений бронхиальной астмы). Ситуационное применение такой комбинации может обеспечить высокую приверженность пациента врачебным рекомендациям, создать достаточный противовоспалительный эффект, снизить вероятность развития обострений и уменьшить риск нежелательных реакций.

**Ключевые слова:** легкая бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды по потребности, беклометазон/сальбутамол

**Для цитирования:** Белоцерковская Ю.Г., Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2019;12:70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-70-77>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Problem of mild bronchial asthma revisited

Yuliya G. BELOTSERKOVSKAYA, Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Anna G. ROMANOVSKIKH, Igor P. SMIRNOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, Bldg. 1

## Author credentials:

**Belotserkovskaya Yuliya Gennad'evna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [belo-yuliya@yandex.ru](mailto:belo-yuliya@yandex.ru)

**Sinopal'nikov Aleksandr Irogevich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of

Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Romanovskikh Anna Gennad'evna** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical

Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail:

**Smirnov Igor Pavlovich**, Teaching Assistant – Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

## ABSTRACT

It is estimated that 50–75% of bronchial asthma cases have mild (intermittent or persistent) severity of asthma. Despite the minimal number of daily symptoms, endobronchial inflammation and a high risk of exacerbations have been demonstrated in a significant proportion of patients. According to the current guidelines, anti-inflammatory drugs - inhaled glucocorticosteroids - maintenance therapy is only added at stage 1, which is characterized by an insufficient level of control and repeated exacerbations due to the use of short-acting  $\beta$ -agonists to be taken as required. Inhaled glucocorticosteroids in low doses become the drugs of choice at stage 2 for patients with mild persistent bronchial asthma. As-needed use of inhaled glucocorticosteroids combined with  $\beta$ -agonists, which has a rapid onset of action (salbutamol or formoterol) may become an alternative to the daily used of drugs. The choice of such type of management should be justified by the low risk of exacerbation (based on an assessment of risk factors for adverse clinical outcomes/exacerbations of bronchial asthma). The as-needed use of such combination can provide a high patient commitment to medical recommendations, create a sufficient anti-inflammatory effect, reduce the likelihood of exacerbations and reduce the risk of adverse effects.

**Keywords:** mild asthma, as-need inhaled glucocorticosteroids, beclomethasone/salbutamol

**For citing:** Belotserkovskaya Yu.G., Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Problem of mild bronchial asthma revisited. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-70-77>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**В**о всем мире заболеваемость бронхиальной астмой (БА) чрезвычайно высока. Число больных превышает 300 млн [1]. В такой ситуации БА оказывается не только серьезной проблемой для каждого отдельного пациента, но и значительным бременем для национальной системы здравоохранения. Согласно данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study), в 2015 г. 26,2 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, было потеряно из-за БА и 400 000 пациентов умерло [2]. Приведенные результаты согласуются с данными о том, что полный контроль БА не достигается у значительной части пациентов. И это несмотря на то, что большинство случаев (50–75%) характеризуется легким течением [3, 4].

Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), легкая БА, интермиттирующая или персистирующая, характеризуется минимальным количеством симптомов и отвечает на медикаментозную терапию в рамках 1–2-й ступени лечения (табл. 1). Несмотря на «скромные» клинические проявления, даже БА легкого течения характеризуется персистенцией эндобронхиального воспаления и высоким риском обострений. По данным эпидемиологических исследований, недооценка воспалительного процесса в бронхах приводит к тому, что заболевание не контролируется у 52,4% пациентов с интермиттирующей и у 42,3% пациентов с легкой персистирующей БА. Кроме того, до 25% пациентов, составляющих эти группы, переносят по крайней мере одно тяжелое обострение БА в течение предыдущего года [5, 6]. Все эти данные свидетельствуют, что проблема лечения легкой БА сохраняет свою актуальность.

Большинство актуальных клинических рекомендаций по лечению БА, в т. ч. легкого течения, предлагают ступенчатый подход при выборе характера и объема базисной и симптоматической медикаментозной терапии (табл. 2). Препаратами выбора для пациентов с интермиттирующей БА на ступени 1, как правило, становятся короткодей-

ствующие  $\beta$ -агонисты (КДБА), применяемые в режиме «по потребности». Известно, что КДБА незаменимы для быстрого облегчения симптомов, но не обладают значимым противовоспалительным действием. Противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – добавляются в качестве поддерживающей терапии на ступени 1 только при недостаточном уровне контроля на фоне применения КДБА по потребности. Препаратами выбора на ступени 2 для пациентов с легкой персистирующей БА становятся ИГКС в низких дозах. Альтернативой в последнем случае являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов, менее эффективные в предотвращении обострений БА, или – реже – теофиллин, обладающий целым рядом нежелательных реакций, ограничивающих его применение.

Важной проблемой в реальной клинической практике становится соблюдение врачебных рекомендаций пациентами с БА легкого течения. Для пациента, привыкшего к эпизодическому приему КДБА лишь для купи-

● **Таблица 1.** Классификация легкой БА по степени тяжести и выраженности исходных симптомов [7]

● **Table 1.** Mild BA classification according to the severity and initial symptoms load [7]

Легкая интермиттирующая	Симптомы реже 1 раза в неделю
	Обострения кратковременные
	Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц:
	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq$ 80% от должного Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> < 20%
Легкая персистирующая	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
	Обострения могут нарушать активность и сон
	Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц
	ОФВ <sub>1</sub> или ПСВ $\geq$ 80% от должных значений Вариабельность ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> $\leq$ 30%

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха.

● **Таблица 2.** Выбор терапии легкой БА  
 ● **Table 2.** Choice of therapy for mild BA

Рекомендации	Степень терапии 1	Степень терапии 2
GINA [7]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – низкие дозы ИГКС	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА	КДБА
NAEPP [8]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – нет	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин, кромолин, недокромил
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА	КДБА
BTS [9]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – нет	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин, кромоны
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА, КДАХ, теофиллин	КДБА
Китай [10]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – низкие дозы ИГКС	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС/ДДБА
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА	КДБА
Испания [11]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов
	Другие варианты – нет	Другие варианты – теофиллин, кромоны
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА, КДАХ	КДБА
Япония [12]	<b>Поддерживающая терапия:</b>	
	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС	Предпочтительная – ИГКС/ДДБА
	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин	Другие варианты – низкие/средние дозы ИГКС, ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС + теофиллин
	<b>Симптоматическая терапия:</b>	
	КДБА	КДБА

GINA – the Global Initiative for Asthma, NAEPP – the National Asthma Education and Prevention Program, BTS – British Thoracic Society, КДБА – короткодействующие β-агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДАХ – короткодействующие антихолинергические препараты

рования симптомов, переход на ступень 2 при недостаточном контроле и применение ИГКС в постоянном режиме могут стать трудновыполнимой задачей. Тем более что ингаляция ИГКС не приводит к быстро ощущаемому облегчению состояния (в отличие от КДБА), что может быть расценено пациентом как отсутствие эффекта. В результате поддерживающая терапия ИГКС редко применяется пациентами в полном объеме, если применяется вообще, что приводит к учащению симптомов и увеличивает риск обострений.

Нередко пациенты, находящиеся на ступени 2, предпочитают использовать ИГКС только в периоды появления симптомов [13, 14]. Эта проблема комплаентности в значительной мере решена для пациентов, находящихся на ступенях терапии 3–5, за счет применения для поддерживающей терапии фиксированных комбинаций «ИГКС/длительно действующие β-агонисты (ДДБА)». Адекватное соблюдение врачебных рекомендаций обеспечивается значимым бронхолитическим эффектом ДДБА, находящегося в одном ингаляторе с ИГКС.

Применение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии предусматривает различные режимы для обеспечения высокого уровня контроля БА, включающего и уменьшение частоты обострений. Комбинация ИГКС/ДДБА может применяться в постоянной поддерживающей ежедневной дозе, к которой при необходимости добавляется КДБА по потребности. Для пациентов, находящихся на ступени 3–5, предусмотрен также режим единого ингалятора, или MART (Maintenance and reliever therapy). Концепция единого ингалятора подразумевает применение ИГКС в комбинации с ДДБА с быстрым началом действия (формотеролом) и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Комбинация низких доз ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) может быть не менее эффективной для уменьшения обострений, чем поддерживающая терапия ИГКС/ДДБА в тех же дозах или лечение ИГКС в более высоких дозах [15–18].

Для пациентов с БА легкого течения не предусмотрены режимы комбинированной терапии. Основным компонентом поддерживающей терапии остаются ИГКС, играющие ключевую роль в подавлении эндобронхиального воспаления. Не вызывает сомнений влияние ИГКС на уменьшение смертности при БА, на снижение частоты обострений, на улучшение симптомов и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [14, 19–21]. Вот почему пациенты с легчайшей, или интермиттирующей, БА, не получающие противовоспалительную терапию, очевидно, нуждаются в приеме ИГКС, по крайней мере для уменьшения риска обострений. Именно эта уязвимая когорта пациентов в настоящее время является предметом внимания исследователей во всем мире. Дискуссия развивается вокруг целесообразности применения ИГКС, объема терапии и режима дозирования.

Принимая во внимание необходимость соблюдения баланса между несомненным противовоспалительным эффектом и риском нежелательных реакций, первым

шагом в решении проблемы назначения ИГКС при легкой БА может стать тщательный отбор пациентов, нуждающихся в постоянной противовоспалительной терапии. Очевидно, что ежедневные симптомы при легкой персистирующей и тем более при интермиттирующей БА не являются критичным компонентом уровня контроля. Поэтому основным критерием для назначения постоянных доз ИГКС может быть высокий риск развития обострений. Факторы, увеличивающие риск обострений даже при редких симптомах БА, развернуто представлены в GINA и включают историю предшествующих обострений (не менее 1 за предшествующий год), нарушение техники ингаляции лекарственных средств, курение, наличие хронических сопутствующих заболеваний, таких как риносинусит или ожирение и др. (табл. 3).

Следующим шагом в решении проблемы назначения противовоспалительной терапии может стать выделение группы пациентов с легкой БА, не нуждающихся в постоянной противовоспалительной терапии, но требующих ситуационного применения препаратов для поддержания высокого уровня контроля заболевания. Некоторые периоды течения заболевания характеризуются низким уровнем эндобронхиального воспаления, что проявляется редкими клиническими симптомами и невысоким риском обострений. Пациенты с такой БА, согласно GINA, могут находиться на 1-й ступени терапии и принимать КДБА лишь при появлении симптомов. Но течение БА может быть весьма вариабельным, и «благополучные» периоды могут сменяться эпизодами снижения контроля или обострений даже у пациентов с низким риском. Между тем КДБА, применяемые для быстрого облегчения симптомов, не смогут предотвратить такие эпизоды, поскольку не обладают достаточным противовоспалительным эффектом.

В последние десятилетия исследователи рассматривают возможность эпизодического, ситуационного назначения ИГКС в режиме, подобном режиму единого ингалятора. Компаньоном ИГКС в ингаляторе может быть  $\beta$ -агонист с быстрым началом действия: длительно действующий формотерол или короткодействующий сальбутамол. Для подтверждения достаточности интермиттирующего применения ИГКС при легкой БА, в т. ч. в комбинации с быстродействующим  $\beta$ -агонистом (БДБА), был проведен ряд контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние терапии на ежедневные симптомы и, что самое важное, на частоту обострений (табл. 4).

Rapil A. с соавт. в своем исследовании оценивали ситуационное или регулярное применение БАКД сальбутамол (САЛ) (100 мкг в одной дозе) в комбинации с ИГКС беклометазона дипропионат (БДП) (250 мкг в одной дозе) в сравнении с регулярным применением БДП (500 мкг/сут) или ситуационным применением САЛ (100 мкг в одной дозе) по влиянию на уровень контроля легкой персистирующей БА (табл. 4). Результаты исследования показали, что интермиттирующий прием САЛ/БДП не уступал регулярному приему БДП по влиянию на величину пиковой скорости выдоха и частоту обострений, но был значительно эффективнее приема САЛ по

● **Таблица 3.** Факторы риска неблагоприятных клинических исходов/обострений БА [7]

● **Table 3.** Risk factors for adverse clinical outcomes/exacerbations of BA [7]

**Потенциально модифицируемые факторы риска обострений даже у пациентов с редкими клиническими проявлениями:**

- Частое использование КДБА
- Неадекватное применение ИГКС (несоблюдение рекомендаций, нарушение техники ингаляций)
- $ОФВ_1 < 60\%$  от должных значений
- Более высокая обратимость бронхиальной обструкции
- Некоторые психологические, социальные и экономические проблемы
- Продолжающееся курение, продолжающаяся экспозиция аллергенов
- Сопутствующие заболевания: ожирение, хронический риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия
- Эозинофилия периферической крови или мокроты
- Повышение FeNO
- Беременность

**Независимые (немодифицируемые) факторы риска обострений:**

- Госпитализация в палату интенсивной терапии или необходимость интубации трахеи в связи с ухудшением течения БА когда-либо в прошлом
- Одно и более тяжелое обострение в течение предшествующих 12 месяцев

КДБА – короткодействующие  $\beta$ -агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды,  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за первую секунду, FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе, БА – бронхиальная астма

потребности. Авторы сделали вывод, что даже персистирующая БА легкого течения может не всегда требовать регулярного применения ИГКС, что не снижает уровень контроля и может повысить приверженность пациентов к назначенной терапии. Правда, исследователи обращают внимание на относительно большие дозы ИГКС, применявшиеся в данном исследовании [24].

В другом исследовании (TREXA) Martinez F.D. с соавт. оценивали эффективность ситуационного применения БДП у детей и подростков 5–18 лет с легкой персистирующей БА (табл. 4). Цель исследования состояла в том, чтобы установить, связано ли прекращение ежедневного применения ИГКС с повышением риска обострений БА и обеспечивает ли последующий переход на ситуационное применение БДП + САЛ лучшую защиту от обострений, чем применение только САЛ по потребности. У детей, как и у взрослых пациентов, наиболее эффективным способом контроля БА, одобренным международными и национальными рекомендациями, является применение ИГКС. Однако ежедневное использование ИГКС, как правило, прекращается после исчезновения ежедневных симптомов заболевания. Это связано с риском нежелательных эффектов, прежде всего с вероятностью замедления роста у маленьких пациентов. Результаты исследования показали, что частота обострений была ниже во всех группах активной терапии: в группе ежедневной терапии БДП (28%, 95% ДИ 18–40,  $p = 0,03$ ), в группе терапии БДП только по потребности (35%, 95% ДИ 24–47,  $p = 0,07$ ) и в группе комбинированной терапии (31%, 95% ДИ 21–43,  $p = 0,07$ ) в сравнении с группой плацебо (49%, 95% ДИ 37–61) (рис. 1). При этом замедление линейного роста

детей наблюдалось в группах регулярной и комбинированной терапии БДП в сравнении с группой плацебо (1,1 см, SD 0,3,  $p < 0,0001$ ). Прием БДП по потребности не привел к задержке роста ( $p = 0,26$ ) (рис. 2).

Исследователи пришли к выводу, что ситуационный прием ИГКС в комбинации с БАКД может быть эффективным и безопасным способом реализации стратегии деэскалации терапии (в сравнении с применением только БАКД по потребности) после достижения полного контроля БА, поскольку позволяет уменьшить частоту обострений, с одной стороны, и не вызывает замедление роста детей – с другой.

Более полная систематизированная информация об эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ИГКС в комбинации с БДБА у детей и взрослых с легкой БА представлена в систематическом обзоре Wang G. с соавт. [22]. В обзор включены данные 6 рандомизированных исследований с участием 1300 пациентов. Первичными конечными точками были частота обострений БА различной степени тяжести и время до первого обострения, вторичными конечными точками – количество ночных пробуждений, количество бессимптомных дней, потребность в симптоматической терапии, изменение  $ОФВ_1$  и др. Сравнение основных лечебных

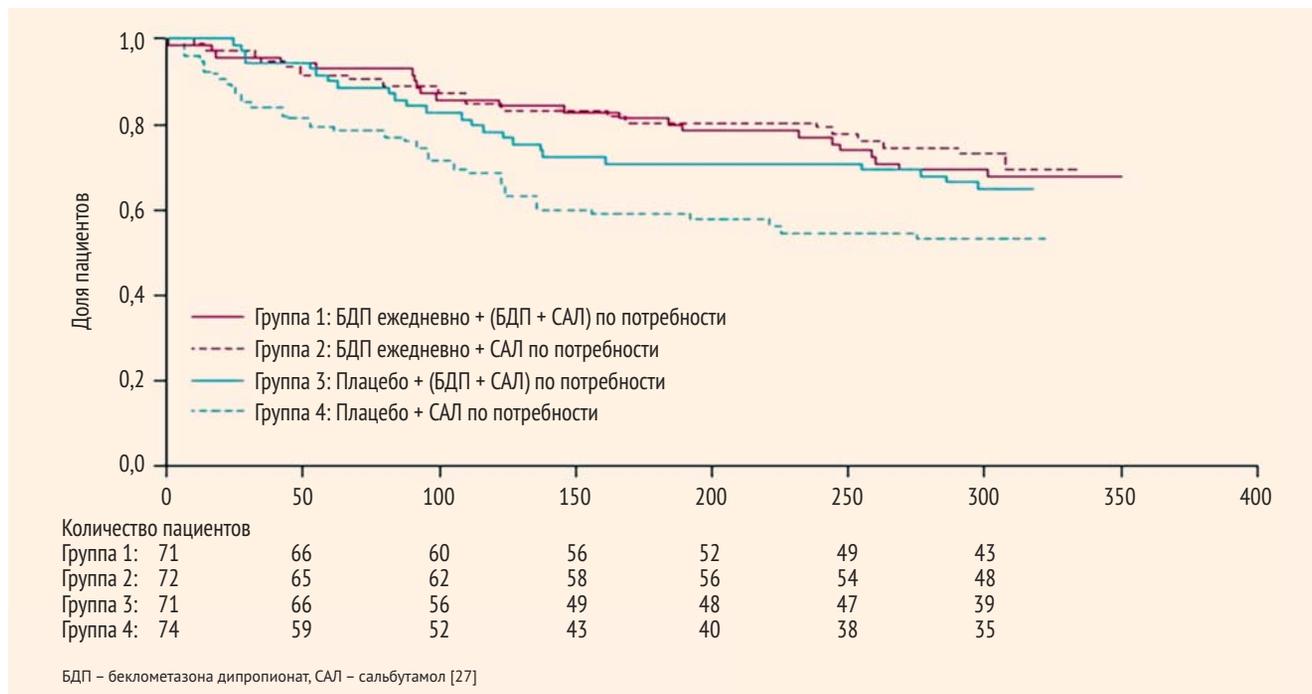
● **Таблица 4.** Рандомизированные исследования по изучению эффективности ситуационного режима применения ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с быстродействующим  $\beta$ -агонистом в лечении пациентов с легкой интермиттирующей или персистирующей БА [22]

● **Table 4.** Randomized trials on the effectiveness of the as-needed use of inhaled glucocorticosteroids combined with a short-acting  $\beta$ -agonist in the treatment of patients with mild intermittent or persistent BA [22]

	Haahntela, 2006 [23]	Papi, 2007 [24]	Papi, 2009 [25]	Martinez, 2011 [26]	Lazarinis, 2014 [27]	Fitzpatrick, 2016 [28]
Дизайн исследования	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах
Длительность	24 недели	24 недели	12 недель	44 недели	6 недель	16 недель
Критерии диагноза БА	GINA					
Тяжесть БА	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая
Режим терапии	ИГКС/БДБА: БУД/ФОР, 160/4,5 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: ФОР 4,5 мкг, 1 ингаляция по потребности	ИГКС/БДБА: БДП/САЛ, 250/100 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: САЛ 100 мкг, 1 ингаляция по потребности; ИГКС: БДП 250 мкг, 1 ингаляция 2 раза в день	ИГКС/БДБА: БДП/САЛ, 800/1600 мкг, 1 ингаляция через небулайзер по потребности; БДБА: САЛ 2500 мкг, 1 ингаляция через небулайзер по потребности; ИГКС: БДР 400 мкг, 1 ингаляция через небулайзер 2 раза в день	ИГКС: 1 – БДП (ГФА) 40 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день 2 – БДП (ГФА) 40 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день + БДП/САЛ по потребности; 3 – БДП/САЛ по потребности; БДБА: САЛ 90 мкг, 2 ингаляции по потребности	ИГКС/БДБА: БУД/ФОР, 200/6 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: тербуталин 500 мкг, 1 ингаляция по потребности; ИГКС: БУД 400 мкг, 1 ингаляция 1 раз в день	ИГКС: флутиказонапропионат 44 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день или по потребности; БДБА: САЛ 90 мкг, 2 ингаляции по потребности
Комплаенс (для ИГКС)	NA	91,62%	99,4%	85%	98,25%	96%
<b>Дозы ИГКС в пересчете на беклометазон (мкг/день, M <math>\pm</math> SD)</b>						
ИГКС/БДБА	162,8	110 $\pm$ 150,3	179,8 $\pm$ 256	30	203,75 $\pm$ 100	77,14
ИГКС	-	458,1 $\pm$ 103,3	795,2 $\pm$ 81	170	491,25 $\pm$ 15	342,86
<b>Число пациентов/возраст (годы, M <math>\pm</math> SD)</b>						
ИГКС/БДБА	45/34,8 $\pm$ 19,9	122/36,8 $\pm$ 13,1	110/2,26 $\pm$ 0,79	74/10,4 $\pm$ 2,8	23/31 $\pm$ 12	NA/NA
БДБА	47/36,5 $\pm$ 12,1	118/40,6 $\pm$ 13,8	56/2,29 $\pm$ 0,78	74/10,4 $\pm$ 3,2	22/28 $\pm$ 12	NA/NA
ИГКС	-/-	106/37,9 $\pm$ 13,5	110/2,35 $\pm$ 0,81	72/10,8 $\pm$ 3,5	21/26 $\pm$ 10	NA/NA
Всего	92/NA	346/NA	276/NA	220/NA	66/NA	300/3,325 $\pm$ 1,1

БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, БДБА – быстродействующие  $\beta$ -агонисты; ГФА – гидрофторалкановый пропеллент, БДП – беклометазона дипропионат, БУД – будесонид, САЛ – салбутамол, ФОР – формотерол

- **Рисунок 1.** Время до первого обострения, потребовавшего применения преднизолона, в различных группах (исследование TREXA)
- **Figure 1.** Time to first exacerbation defined as the requirement for prednisolone in various groups (TREXA study)

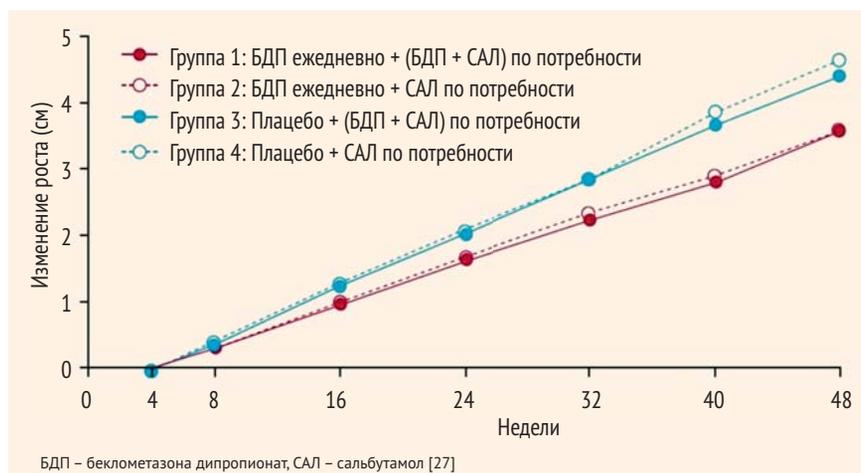


режимов позволило выявить некоторые закономерности. Так, в сравнении с БДБА по потребности применение ИГКС/БДБА по потребности достоверно снижало частоту обострений БА ( $p = 0,001$ ) и время до первого обострения ( $p = 0,002$ ). С другой стороны, в сравнении с ежедневным приемом ИГКС режим ИГКС/БДБА по потребности ассоциировался с несколько большим риском обострений БА ( $p = 0,011$ ) и был сопоставим по времени до первого обострения ( $p = 0,286$ ). При этом необходимо учитывать, что ежедневные дозы ИГКС при приеме по потребности были от 2 до 5 раз ниже, чем при использовании фиксированного режима. Похожие результаты были получены при оценке вторичных конечных точек, таких как число ночных пробуждений, динамика  $ОФВ_1$ : симптоматический прием ИГКС/БДБА имел преимущества перед таким же режимом приема только БДБА, но уступал регулярной терапии ИГКС. Авторы систематического обзора сделали вывод, что, учитывая потенциальный риск нежелательных эффектов и низкий комплаенс при длительной терапии, особенно в детской практике, симптоматическое применение ИГКС в комбинации с БДБА может стать альтернативой ежедневному приему у пациентов с легкой интермиттирующей и персистирующей БА. Однако для подтверждения эффективности такого режима необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования (рис. 3, 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

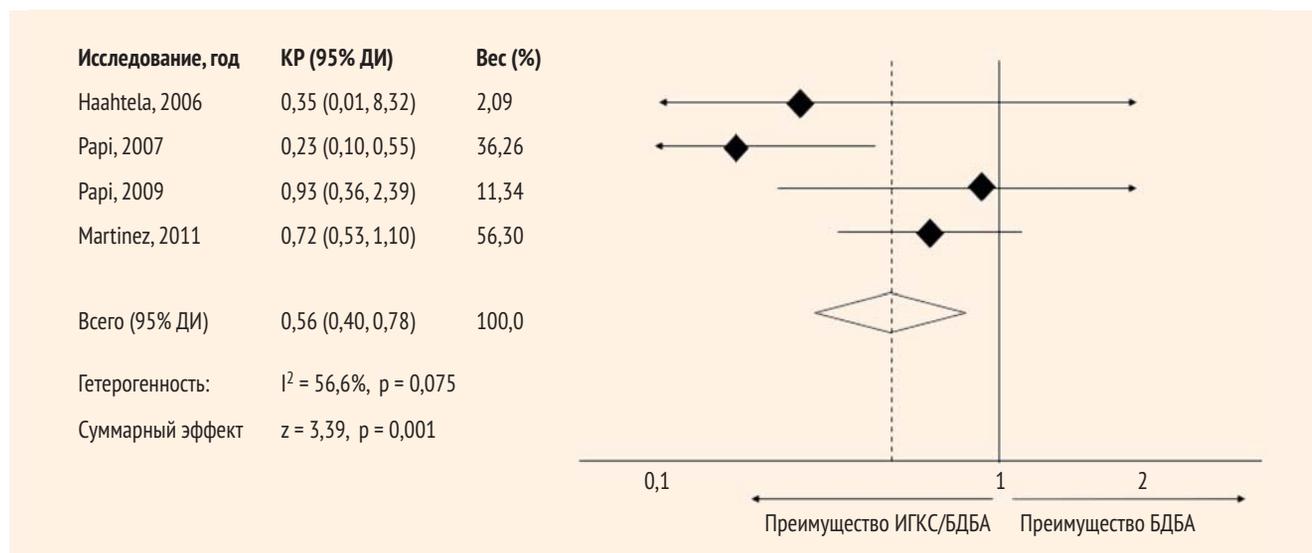
Одной из важных проблем терапии БА любой степени тяжести остается недостаточная приверженность врачебным рекомендациям, в первую очередь предписывающим длительный прием ингаляционных глюкокортикостероидов. Пациент не всегда осознает, что причиной ежедневных симптомов и периодических обострений заболевания является воспаление дыхательных путей. В вопросах несоблюдения режимов противовоспалительной терапии БА легкого течения занимает лидирующие позиции: пациент не испытывает постоянного давления клинических симптомов и полагает, что

- **Рисунок 2.** Изменение линейного роста пациентов в различных группах (исследование TREXA)
- **Figure 2.** Change in linear growth of patients in different groups (TREXA study)



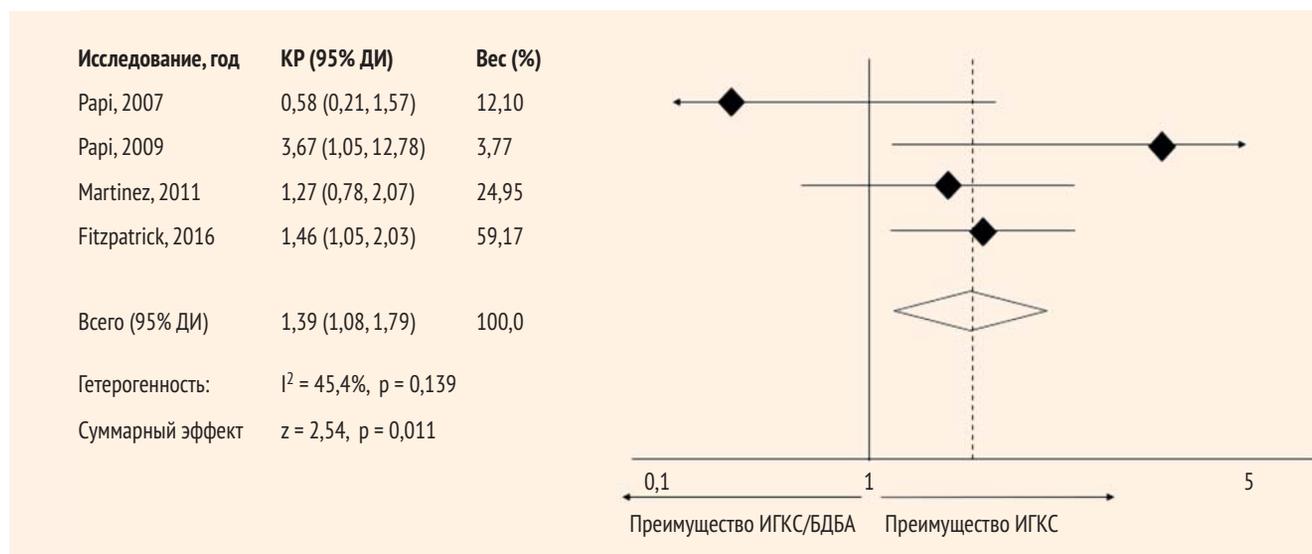
● **Рисунок 3.** Влияние различных режимов терапии БА легкого течения на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений. ИГКС/БДБА по потребности vs БДБА по потребности [22]

● **Figure 3.** Impact of various treatment regimens for mild asthma on the frequency of moderate to severe exacerbations. IGCS/as-needed SABA vs as-needed SABA [22]



● **Рисунок 4.** Влияние различных режимов терапии БА легкого течения на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений. ИГКС/БДБА по потребности vs ИГКС ежедневно [22]

● **Figure 4.** Impact of various treatment regimens for mild asthma on the frequency of moderate to severe exacerbations. IGCS/as-needed SABA vs daily iGCS [22]



ежедневное применение препаратов ему не только не полезно, но и вредно. Отсюда столь высокая частота обострений БА в этой когорте пациентов. Попытки экспертного сообщества решить эту дилемму привели к появлению перспективного режима противовоспалительной терапии: приему ИГКС в одном ингаляторе с бронхорасширяющим препаратом с быстрым началом действия (сальбутамолом или формотеролом) только при появлении симптомов. Клинические исследования показывают значимое снижение риска обострений БА и улучшение контроля при использовании такой тактики. Пациенты охотнее соглашаются на симптоматическое

применение ингаляционных препаратов, поскольку, с одной стороны, видят мгновенный эффект за счет бронходилатации и, с другой стороны, сокращают ежедневную дозу ингаляционных кортикостероидов. В существующих руководствах по ведению пациентов с БА интермиттирующий режим поддерживающей терапии нашел отражение только в рамках 3–5-й ступеней (режим MART). Потребуется дальнейшие исследования, чтобы появились убедительные данные, что пациенты с БА легкого течения могут эффективно и безопасно применять такой режим лечения.



Поступила/Received 22.04.2019

- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;(59):469-478.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;(5):691-706.
- Braido F., Brusselle G., Guastalla D., et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir Res*. 2016;(17):51.
- Dusser D., Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;(62):591-604.
- Olaguibel J.M., Quirce S., Julia B., et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;(13):50.
- Price D., Fletcher M., vander Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;(24):14009.
- GINA 2018. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
- National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907018234?via%3Dihub>.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69(Suppl 1):1–192.
- Chinese Medical Association of respiratory disease branch Asthma Study Group. [The Chinese guideline for asthma management and prevention]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2016;39(9):675–697. doi:<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007>. Chinese.
- GEMA. 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(Suppl 1):1–59.
- Ichinose M., Sugiura H., Nagase H., Yamaguchi M., Inoue H., Sagara H., et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):163–89.
- Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza-Rosenzweig J.R., Stanford R.H., Ryskina K.L., Legorreta A.P. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*. 2005;99(10):1263–7.
- Suissa S., Ernst P., Benayoun S., Baltzan M., Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med*. 2000;343(5):332–6.
- Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(Issue 4). Art. No.: CD007313.
- Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Dec 16;(12):CD009019. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2.
- Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C. et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):23-31.
- Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. SMART Study Group. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):32-42.
- Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;(107):937-944.
- Adams N.P., Bestall J.B., Malouf R. et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD002738.
- Barnes P.J. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;(3):514-540.
- Wang G., Zhang X., Zhang H.P. et al. Corticosteroid plus  $\beta_2$ -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2017;(18):205.
- Haahtela T., Tamminen K., Malmberg L.P., Zetterstrom O., Karjalainen J., Yla-Outinen H. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J*. 2006;28(4):748–55.
- Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–52.
- Papi A., Nicolini G., Baraldi E., Boner A.L., Cutrera R., Rossi G.A. et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy*. 2009;64(10):1463–71.
- Martinez F.D., Chinchilli V.M., Morgan W.J., Boehmer S.J., Lemanske R.F., Mauger D.T. et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9766):650–7.
- Lazarinis N., Jorgensen L., Ekstrom T., Bjermer L., Dahlen B., Pullerits T. et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax*. 2014;69(2):130–6.
- Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T., Boehmer S.J., Phipatanakul W., Sheehan W.J. et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;(21):21.