

# НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*О. А. Фадина*

## Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [3]. БА в настоящий момент остается глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. По-прежнему астмой страдают во всех странах все возрастные группы, независимо от уровня их развития и дохода. Более 80 % случаев смерти от астмы происходит в странах с низким и средне-низким уровнем дохода. С целью повышения осведомленности медицинских работников и общества об этом заболевании Глобальная стратегия по управлению и профилактике астмы (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA) ежегодно публикует обновленные рекомендации, где отражены новые доказательства, полученные в ходе исследований БА. В 2019 г. GINA отражает важные изменения в лечении бронхиальной астмы. В первую очередь с целью безопасности терапии GINA не рекомендует на 1-й ступени лечения монотерапию  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (КБА). Несмотря на то, что препараты данной группы обеспечивают кратковременное облегчение симптомов астмы, есть доказательства, что лечение только  $\beta_2$ -агонистами короткого действия (КБА) увеличивает риск тяжелых обострений [1, 4]. В настоящее время GINA рекомендует для контроля заболевания и снижения риска серьезных обострений, чтобы все взрослые и подростки с БА получали ингаляционную глюкокортикостероидную (ИГКС) терапию. Эти рекомендации относятся в первую очередь к 1-й и 2-й ступени лечения БА, использование ИГКС по требованию (при легкой форме астмы), либо ежедневный контроль симптомов при помощи низких доз ИГКС.

### Причины появления опасения монотерапии КБА

На протяжении последних более чем 50 лет, когда БА считали заболеванием, которое в первую очередь проявляется бронхоспазмом, во многих рекомендациях предлагалось лечить ее только по мере необходимости. Однако сегодня известно, что у большинства пациентов даже с периодическими или редко возникающими симптомами астмы развивается хроническое воспаление дыхательных путей. И хотя КБА обеспечивают быстрое облегчение симптомов, связанных с затруднением дыхания, монотерапия этой группой препаратов ассоциируется с повышенным риском обострений астмы и снижения легочной функции [2, 6]. Кроме того, постоянное использование КБА увеличивает аллергизацию и воспаление дыхательных путей. Установлено, что чрезмерное ( $\geq 3$  аэрозольных флакона в год) применение КБА связано с повышенным риском серьезных обострений, а использование  $\geq 12$  аэрозольных флаконов в год – с повышенным риском смерти от астмы [1, 5, 7].

### Фармакотерапия БА

Долгосрочными целями менеджмента БА являются снижение риска обострений и поддержание длительного контроля симптомов. При этом также необходимо уменьшить повреждение дыхательных путей пациента и предупредить риск развития возможных побочных эффектов лекарств. Лечение астмы следует подбирать индивидуально, с учетом уровня контроля симптомов, наличия факторов риска обострений фенотипических характеристик и предпочтений самого пациента, а также эффективности, безопасности и доступности препаратов. Для контроля над симптомами БА и уменьшения рисков GINA-2019 предлагает ступенчатый подход (см. рис.).

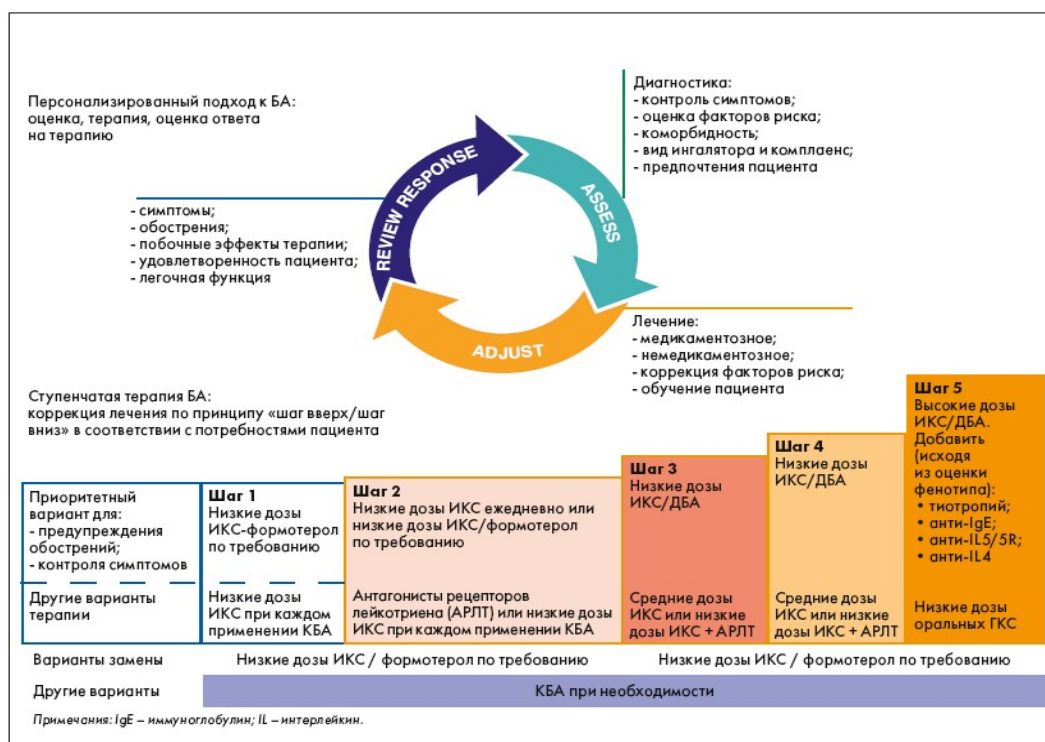


Рис. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков 12 лет GINA, 2019

Для быстрого достижения целей лечения препараты ИГКС рекомендуется применять как можно скорее после установления диагноза астмы, так как:

- серьезные обострения могут развиваться даже при легкой форме астмы;
- низкие дозы ИКС заметно уменьшают число случаев госпитализации и смертности от астмы;
- низкие дозы ИКС очень эффективны в предотвращении тяжелых обострений, уменьшении симптомов, улучшении функции легких и предупреждении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, даже у пациентов с легкой формой астмы;
- у пациентов, перенесших серьезное обострение и не применявших ИКС, функция легких в долгосрочной перспективе снижается более значительно по сравнению с теми, кто использует ИКС в качестве стартовых препаратов;
- в случае астмы, развившейся вследствие профессиональной деятельности, раннее прекращение контакта с аллергеном на фоне стартовой терапии ИКС значительно повышает вероятность полного выздоровления.

Большинству пациентов с астмой достаточно использования ИГКС в низких дозах. При этом установлено, что именно низкие дозы ИКС обеспечивают основную часть преимуществ, в том числе предотвращение обострений. В качестве стартовых препаратов для контроля симптомов рекомендуется прием либо низких доз ИКС / формотерола, либо (если данная комбинация недоступна для пациента) низких доз ИКС при каждом использовании КБА, либо монотерапия низкодозовыми ИКС ежедневно. Суточные дозы ИГКС, используемые для контроля симптомов БА у больных различных возрастных групп, приведены в табл. 2 и 3. Научный комитет GINA подчеркивает, что данные таблиц отображают не эквивалентность, а оценочную клиническую сопоставимость, которая базируется на результатах исследований и доступной информации о препаратах. Низкие дозы ИГКС обеспечивают основную часть клинической пользы для большинства больных астмой. Однако чувствительность к этой группе препаратов у разных пациентов варьирует. Например, некоторым больным при неконтролируемой астме могут понадобиться средние дозы ИГКС, несмотря на хорошую приверженность и правильную технику ингаляций низкодозовыми препаратами. Что касается высоких доз ИГКС,

то они необходимы лишь ограниченному числу пациентов, а длительное использование таких

препаратов связано с повышенным риском местных и системных побочных эффектов.

Таблица 1

**Низкие, средние и высокие суточные дозы ИКС (мкг) для лечения взрослых и подростков**

ИКС	Дозы		
	низкие	средние	высокие
БДП (ХФК)	200–500	>500–1000	>1000
БДП (ГФА)	100–200	>200–400	>400
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (ГФА)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона фураат (сухопорошковый ингалятор)	100	Не используется	200
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100–250	>250–500	>500
Флутиказона пропионат (ГФА)	100–250	> 250–500	>500
Мометазона фураат	110–220	>220–440	>440
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

*Примечание.* БДП – бекламетазона дипропионата; ХФК – флюорофлюорокарбон – содержащий ингалятор, ГФА – гидрофлюороолкан-содержащий ингалятор.

Таблица 2

**Низкие, средние и высокие суточные дозы ИКС (мкг) для лечения детей 6–11 лет**

ИКС	Дозы		
	низкие	средние	высокие
БДП (ХФК)	100–200	>200–400	>400
БДП (ГФА)	50–100	>100–200	>200
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Будесонид (небулы)	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид (ГФА)	80	>80–160	>160
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100–200	>200–400	>400
Флутиказона пропионат (ГФА)	100–200	> 200–500	>500
Мометазона фураат	110	≥220–<440	≥440
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

Если пациент один или несколько раз в неделю просыпается от симптомов астмы, в качестве стартовой терапии рекомендуется рассмотреть средние / высокие дозы ИГКС или низкие дозы ИКС / ДБА. Если у пациента болезнь впервые проявилась обострением или тяжелыми неконтролируемыми симптомами, лечение рекомендовано начать с короткого курса пероральных ГКС и продолжить средними дозами ИКС / ДБА.

**Ступенчатая терапия БА**

Подобная терапия применяется в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией. У пациентов с плохо контролируемой астмой пе-

ред пересмотром лечения следует проверять комплаенс, правильность выполнения техники ингаляций, а также наличие коморбидности.

**Шаг 1.** Низкие дозы ИГКС / формотерол по требованию. Рекомендованы у пациентов, у которых симптомы возникают менее двух раз в месяц и нет факторов риска обострений. Необходимость применения этих препаратов на этом этапе подтверждена результатами крупного исследования эффективности низких доз будесонида с формотеролом по сравнению с монотерапией КБА [4]. Несмотря на то, что доказательства были получены для будесонида

с формотеролом, также может использоваться комбинация БДП / формотерол. Указанные препараты хорошо зарекомендовали себя и на последующих этапах ступенчатой терапии (шаги 3–5).

Другие варианты терапии:

- низкие дозы ИГКС каждый раз при использовании КБА. Для этой рекомендации наиболее важным аргументом было снижение риска серьезных обострений и сложность достижения полной приверженности монотерапии ИКС;
- низкие дозы ИКС ежедневно для снижения риска серьезных обострений на Шаге 1 GINA рекомендовала еще с 2014 г., однако пациенты с симптомами БА менее двух раз в месяц не проявляют приверженности к монотерапии ИКС. Так как в результате риски монотерапии КБА у данной группы пациентов возрастают, эта рекомендация более не поддерживается;
- для детей 6–11 лет использование ИКС параллельно с применением КБА является достоверно приемлемым вариантом терапии [9].

**Шаг 2.** Низкие дозы ИГКС ежедневно + КБА при необходимости или низкие дозы ИКС / формотерол по требованию. Необходимость такого «сопровождения» КБА доказана большим количеством рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований, в которых было продемонстрировано снижение рисков серьезных обострений, госпитализаций и смертности при регулярном использовании низкодозовых ИКС [8]. Основной проблемой в данном случае все еще остается низкий комплаенс пациентов к монотерапии ИГКС.

Другие варианты терапии:

- низкие дозы ИКС каждый раз при использовании КБА (отдельно или в комбинации);
- АРЛТ менее эффективны по сравнению с ИГКС, особенно для предотвращения обострений;
- низкие дозы ИГКС / ДБА ежедневно в качестве стартовой терапии быстрее устраняют симптомы и снижают ОФВ<sub>1</sub>, чем монотерапия ИКС, однако являются

более дорогостоящими при аналогичной частоте обострений;

- при сезонной аллергической астме ИГКС назначают без промедления и используют в течение 4 недель после окончания воздействия аллергена;
- для детей 6–11 лет предпочтительным вариантом терапии является ежедневное применение низкодозовых ИГКС. Менее эффективная альтернатива: ежедневное использование АРЛТ или низкодозовые ИКС при каждом применении КБА в отдельных ингаляторах [5].

**Шаг 3.** Низкие дозы ИГКС / ДБА + КБА по необходимости либо низкие дозы ИКС / формотерол в качестве поддерживающей терапии. По сравнению с 2018 г. данная рекомендация не изменилась. Также до перехода на шаг 3 необходимо проверить приверженность пациента к терапии и правильность выполнения техники ингаляций.

Другие варианты терапии:

- средние дозы ИКС или низкие дозы ИГКС + АРЛТ;
- у взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и сопутствующим аллергическим ринитом на фоне приема ИКС следует рассмотреть возможность АСИТ-терапии (в случае прогнозируемого ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 70$  %);
- детям 6–11 лет назначают средние дозы ИКС или низкие дозы ИГКС / ДБА в качестве альтернативы.

**Шаг 4.** Низкие дозы ИГКС / формотерол или средние дозы ИК / ДБА + КБА при необходимости. Поскольку индивидуальная чувствительность к ИГКС варьирует, у некоторых пациентов с неконтролируемой низкими дозами ИКС / ДБА астмой может быть эффективно увеличение доз (до средних).

Другие варианты терапии:

- добавление тиотропия у пациентов >6 лет с обострениями в анамнезе;
- увеличение (до высокой) дозы ИКС / ДБА (с учетом возрастания риска возможных побочных эффектов ИГКС);
- у взрослых пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, сопутствующим аллергическим ринитом и обостре-

ниями на фоне приема ИГКС рассмотреть возможность АСИТ-терапии (в случае прогнозируемого  $ОФВ_1 \geq 70\%$ );

- у детей 6–11 лет продолжение контроля симптомов с использованием поддерживающей терапии или направление на следующий этап специализированной помощи.

**Шаг 5.** Углубленная диагностика (исследование фенотипа) и добавочная терапия. При неконтролируемых на шаге 4 симптомах и/или обострениях астмы пациента необходимо направить на следующий этап специализированной помощи. Карманное руководство GINA-2019 содержит соответствующие алгоритмы принятия решений по оценке и лечению БА у взрослых и подростков с тяжелой БА.

Дополнительная терапия:

- тиотропий у пациентов >6 лет с обострениями в анамнезе;
- препараты анти-IgE у детей  $\geq 6$  лет с тяжелой астмой (омализумаб);
- при тяжелой эозинофильной астме: препараты анти-IL5 (меполизумаб у больных  $\geq 6$  лет или реслизумаб – у пациентов  $\geq 18$  лет), анти-IL5/5R (бенрализумаб у пациентов  $\geq 12$  лет), анти-IL4 (дупиламаб у больных  $\geq 12$  лет).

Другие варианты терапии:

- у некоторых пациентов могут оказаться эффективными низкие дозы ОКС, однако следует предупредить больного о риске развития системных побочных эффектов при длительной терапии.

#### Переход на следующий шаг ступенчатой терапии БА

Астма характеризуется вариабельностью течения, поэтому на любом этапе терапии может потребоваться пересмотр менеджмента заболевания:

- непрерывный «step up» (по крайней мере, в течение 2–3 месяцев): сохранение симптомов и/или обострения на фоне 2–

3 месяцев терапии. Перед тем как перейти на следующий шаг, необходимо оценить наиболее распространенные причины неудовлетворительного контроля (неправильная техника ингаляций, низкая приверженность к терапии, модифицируемые факторы риска (курение), коморбидность и т. п.);

- краткосрочный «step up» (1–2 недели) используется в случае эпизода вирусной инфекции или воздействия аллергена;
- ежедневная коррекция поддерживающей терапии у больных легкой формой астмы, которые принимают низкие дозы ИКС / формотерол при необходимости или постоянно.

Переход на следующий шаг («step down») при достижении контроля БА.

После достижения и поддержания контроля над симптомами в течение 3 месяцев можно рассмотреть вариант отмены или снижения дозы некоторых препаратов с целью уменьшения риска развития побочных эффектов. Для этого необходимо выполнить ряд условий:

- выбрать благоприятный период для отмены препарата [отсутствие беременности, эпизодов респираторной инфекции, пациент (пациентка) находится не в поездке];
- уточнить исходный клинический статус (контроль симптомов, показатели легочной функции), письменный план действий в отношении астмы, осуществлять тщательное последующее наблюдение за пациентом;
- у взрослых и подростков с астмой полная отмена ИКС не рекомендована (за исключением временной необходимости подтверждения диагноза БА).

Схемы уменьшения дозы ИКС детально представлены в разделе 3–9 полного отчета GINA-2019.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists / S. Suissa [et al.]. – Direct text // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 604 – 610.
2. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment / R. J. Hancox [et al.]. – Direct text // Respir Med. – 2000. – Vol. 94. – P. 767 – 771.

3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020 : [Website]. – URL : //9iathma.org Electronic text.
4. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma / P. M. O'Byrne [et al.]. – Direct text // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – P. 1865 – 1876.
5. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations / D. Dusser [et al.]. – Direct text // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 591 – 604.
6. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey / H. K. Reddel [et al.]. – Direct text // BMJ open. – 2017. – Vol. 7 (9). – E. 016688.
7. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes / R. H. Stanford [et al.]. – Direct text // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2012. – Vol. 109. – P. 403 – 407.
8. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study / H. K. Reddel [et al.]. – Direct text // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – P. 157 – 166.
9. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / F. D. Martinez [et al.]. – Direct text // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 650 – 657.