

**Федеральное медико-биологическое агентство
АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФМБА РОССИИ»**

«ОДОБРЕНО»

Решением Ученого совета

(протокол № 3-20 от 23 октября 2020г.)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

профессор  В.Н. Олесова


_____ 2020г.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

(Учебно-методическое пособие)

Москва, 2020

Авторы:

Смолкин Юрий Соломонович, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог

Масальский Сергей Сергеевич, заместитель директора по науке ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», к.м.н., врач аллерголог-иммунолог

Рецензенты:

Малявин Андрей Георгиевич, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, д.м.н., профессор, врач-пульмонолог

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института РУДН, д.м.н., врач-педиатр, пульмонолог, аллерголог-иммунолог

В учебно-методическом пособии представлены современные представления о диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей и взрослых пациентов в свете данных доказательных исследований, полученных как из отечественных, так и зарубежных источников. Авторы, имеющие большой опыт работы с пациентами, страдающими бронхиальной астмой, последовательно и логично представили все основные позиции, необходимые специалистам в повседневной практической работе.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей аллергологов-иммунологов, педиатров, терапевтов, пульмонологов, а также может быть использовано для подготовки студентов и ординаторов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ АСТМЫ	4
КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ.....	5
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	9
ТАКТИКА ТЕРАПИИ АСТМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД.....	11
Контроль астмы	12
Риски будущих обострений БА	14
Объективные критерии контроля.	16
КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ	19
Стероидные гормоны	21
<i>Ингаляционные глюкокортикостероиды.</i>	21
<i>Системные глюкокортикостероиды</i>	23
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР).....	23
Бронхолитические средства	24
<i>Агонисты β_2-адренорецепторов.</i>	25
<i>М-холинолитические препараты</i>	28
Другие группы препаратов	28
<i>Антигистаминные препараты (АГ).</i>	28
<i>Теофиллины.</i>	29
<i>Макролиды</i>	29
<i>Витамин D.</i>	29
Моноклональные антитела (“biologics”).....	30
<i>Анти-IgE-терапия (омализумаб)</i>	31
<i>Анти-IL5-терапия (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб)</i>	32
<i>Анти-IL4-терапия</i>	33

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	34
Назначение стартовой терапии	34
Терапия астмы у пациентов старше 12 лет	38
Терапия у детей 6–11 лет	42
Терапия у детей до 6 лет	44
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ УСТРОЙСТВА В ТЕРАПИИ АСТМЫ	47
Активные распылители	49
<i>Небулайзеры</i>	49
<i>Паровые ингаляторы</i>	51
<i>Ультразвуковые ингаляторы</i>	51
<i>Компрессорные небулайзеры</i>	52
<i>Mesh-небулайзеры</i>	53
<i>Общие принципы ингаляционной терапии</i> <i>при использовании небулайзера</i>	54
Дозированные аэрозольные ингаляторы	55
<i>Респимат</i>	56
Порошковые ингаляторы	58
<i>Монодозовые порошковые ингаляторы</i> <i>(аэролайзер, хендихалер)</i>	60
<i>Многодозовые порошковые ингаляторы</i> <i>(дискус, элипта, турбухалер, изихейлер)</i>	62
Алгоритм выбора ингаляционного устройства	64
Выбор устройства доставки лекарственного препарата в детской практике	66
Варьирование доз препаратов в лечении БА в рамках базисной терапии	67
НЮАНСЫ ТЕРАПИИ БА У ПАЦИЕНТОВ ОСОБЫХ ГРУПП	68
Купирование обострения БА в амбулаторных условиях	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	82

ВВЕДЕНИЕ

Сложность курации пациентов с бронхиальной астмой (БА) заключается в постоянно трансформирующихся представлениях о возникновении, патогенезе и характере течения этого заболевания. Соответственно развитию медицинской науки каждые 10 лет происходит смена концепции и внесение существенных дополнений в определение этого заболевания, меняется популяция пациентов, попадающих в поле зрения специалистов. Согласительный документ GINA (Глобальная инициатива по астме), созданный на основе сотрудничества ведущих мировых экспертов в этой области, стал важной вехой в унификации терапии астмы. GINA не является юридическим документом, но содержит экспертные заключения по обширному числу проблем, связанных с БА. Каждый год GINA дополняется новыми данными, и вносятся поправки в уже имеющиеся заключения. На основе международных гайдлайнов формируются национальные документы, в которые постоянно вносятся дополнения с учетом новых клинических исследований. Настоящее руководство основывалось на Глобальной инициативе 2019 с дополнениями от апреля 2020 года¹.

За последние десятилетия накоплено достаточное количество информации, чтобы однозначно утверждать, что астма является неоднородным заболеванием и не ограничивается только проявлением бронхообструктивного синдрома у пациентов с аллергической патологией. Гетерогенность БА делает необходимым критически относиться к трактовке результатов исследований, проведенных без учета клинических эндотипов астмы, и рекомендаций, которые основывались на этих данных. При анализе многих наблюдательных исследований в реальной практике видно, что критерии включения результатов работ в обзор не учитывали в достаточной степени особенности воспаления при астме, что могло послужить причиной низкого клинического эффекта высокоселективных препаратов в наблюдаемой популяции. Проблема разнородности пациентов часто характерна для метаанализов исследований, куда включаются большие выборки пациентов из разных центров.

Революционное событие — начало применения биологической терапии, в том числе и в детской практике, вызвало необходимость рассматривать

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevent, 2019. Available from: www.ginasthma.org

больного индивидуально, персонализированно не только из соображений этики и учета коморбидности, но с позиций определения выбора оптимальной тактики на основе клинического варианта воспаления. В противном случае врач может столкнуться с недостаточной эффективностью препаратов у некоторых групп пациентов при возрастающих рисках побочных реакций.

В настоящее время под бронхиальной астмой понимают «гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и определяющееся историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, стеснение в груди, кашель, которые переменны по времени и интенсивности и сочетаются с обратимым экспираторным ограничением воздушного потока». Последняя редакция GINA 2019 приводит определение астмы без учета возрастных особенностей.

В данном издании будут рассмотрены максимально практические вопросы лечения пациентов с БА в условиях реальной практики, рассмотрены типы препаратов и методики применения, разрешенные в Российской Федерации, а также коротко освещены лабораторно-инструментальные методики обследований, необходимые для терапии пациентов.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ АСТМЫ

Эксперты ВОЗ называют цифру общей распространенности астмы — 235 млн человек². Авторитетный источник GHDx (Global Health Dataexchange. Вашингтон, США) приводит данные — 272 млн человек, с распространенностью 3,7% среди населения планеты³. По данным Global Asthma Network, в 2018 году БА диагностирована у 339 млн человек по всему миру [1]. Россия по данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ и GHDx имеет распространенность БА $\approx 3\%$, с существенной вариабельностью по регионам. Несмотря на увеличение частоты аллергических заболеваний в России, заболеваемость БА снизилась с 3719,74 (1990 г.) до 2899,30 на 100 000 населения в 2017 г.

Смертность от астмы, благодаря широкому внедрению ингаляционных стероидов, значительно снизилась во всех регионах мира. Россия показывает хоро-

² ВОЗ. Масштабы распространенности астмы. <https://www.who.int/respiratory/asthma/scope/ru/>

³ <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2017-permalink/b0f3408aec7bb3b62446fd93bb2a9831>

шую позицию в рейтинге стран и положительную динамику в снижении летальности. Показатели смертности в РФ остаются низкими и сравнимы с другими странами с высоким социальным индексом. За последние 30 лет летальность в нашей стране снизилась в 4 (!) раза: с 4,93 (1990) до 1,23 на 100 тыс. населения в 2017 году.

Очевидная тенденция последних лет — отсутствие четкой зависимости смертности населения от тяжести течения БА. Это означает, что не получающие лечение пациенты с БА низкой степени тяжести и редкими, но тяжелыми приступами имеют сходный риск смертельного исхода по сравнению с пациентами, имеющими персистирующее течение и большую тяжесть БА, но находящимися постоянно на базисной терапии и контролирующими свое заболевание. По данным GINA 2019, среди госпитализированных пациентов по поводу острых приступов БА пациенты с легкой степенью заболевания составляют до 37%, а 16% из них развивают фатальные обструкции.

Среди основных причин предотвратимых госпитализаций пациента отмечают:

- отсутствие базисной терапии, особенно в тех случаях, когда приступ предсказуем (сезонные и вирус-индуцированные обострения);

- отсутствие медикаментозных средств для экстренного купирования бронхоспазма у пациента, отсутствие знаний о самопомощи;

- не прописанный или недостаточно точно прописанный план действий при обострении, отсутствие диагноза БА или его маскировка под масками «рецидивы бронхо-обструктивного синдрома», «бронхита с астматическим компонентом» и других понятийных определений;

- изолированное применение короткодействующих бронходилататоров с развитием системных нежелательных эффектов (передозировка).

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ

Неоднородность популяции пациентов с обратимой бронхиальной обструкцией требует индивидуального подхода. Эффективность и выбор препаратов противовоспалительной терапии напрямую зависит от преобладающего цитокинового профиля, который сложно оценить в практической работе. Определение

варианта воспаления БА должно подтверждаться лабораторными данными, но в практической деятельности список универсальных маркеров T_h1/T_h2 ограничен. Определение прямых цитокинов в бронхиальном лаваже технически сложно, серологические маркеры T_h2 -зависимого воспаления (кроме эозинофилии) не вошли в широкую практику, и в перечне показателей для исследования клинических лабораторий они отсутствуют. Наличие оборудования для измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) рекомендовано приказами МЗ РФ, посвященных оснащению кабинетов пульмонологов и аллергологов, однако эта методика применяется пока достаточно редко. GINA выделяет ряд фенотипов БА по клиническому течению, игнорируя маркеры воспаления. Учет исключительно клинических симптомов очевидно проще, но приводит к затруднениям при выборе терапии. Мы приводим адаптированный список фенотипов по GINA на основании клинических проявлений, но в практической работе рекомендуем сочетать его с эндотипической классификацией, разработанной на основе простых серологических критериев, доступных для определения в любой лаборатории.

У взрослых пациентов с БА GINA 2019 выделяет следующие фенотипы:

Аллергическая БА. Наиболее изученный фенотип заболевания, манифестирующий в детском возрасте и часто сочетающийся с отягощенным семейным и индивидуальным анамнезом по атопическим заболеваниям: аллергическим ринитом, атопическим дерматитом с пищевой аллергией. Иногда подобный вариант определяют как «БА с ранним началом» (не путать этот фенотип астмы с обструктивными явлениями, возникающими в возрасте до года). Аллергическая БА определяется как наиболее благоприятный по прогнозу фенотип, максимально часто встречающийся у детей школьного возраста и молодых взрослых. Наблюдается четкая зависимость обострений от контакта с аллергеном; в мокроте преобладает умеренная эозинофилия; ответ на терапию стероидами, как правило, очень хороший.

Неаллергическая астма. GINA, по мнению многих практикующих врачей аллергологов, не очень удачно объединяет в эту группу разнородные группы пациентов с различными эндотипами воспаления, объединенные отсутствием роли IgE-антител в развитии обострений: эозинофильный, нейтрофильный, гранулоцитарный варианты БА. В одной группе оказываются T_h2 -астма (эозинофильная, аспириновая) и T_h1 -фенотипы заболевания. Это очень разнородная группа пациентов, различного пола и возраста, в связи с чем рекомендации по те-

рапии и патогенетические варианты будут обговорены особо для каждого случая в соответствующих разделах. Указывается, что глюкокортикостероиды (ГКС) менее эффективны в вышеперечисленных случаях, и ответ на терапию развивается позднее, чем при аллергической БА. Среди препаратов, оказывающих положительное влияние на число обострений при подобных вариантах БА, выделяют макролидные антибиотики, системные кортикостероиды, холинолитики.

Поздно начинающаяся БА. Сюда относят рефрактерных к терапии ГКС пациентов (обычно женщины) с развитием БА после 40 лет, а также пациенты с профессиональной БА.

Астма с фиксированной бронхиальной обструкцией. В этой группе объединены пациенты с частично или полностью необратимыми обструктивными нарушениями, развившимися в ходе ремоделирования стенки бронха по разным причинам. На приеме при обследовании пациента с обструктивными изменениями невозможно определить причину отсутствия реакции на бронхолитические препараты. Пациенту может быть необходима ревизия диагноза с участием пульмонолога и уточнение ведущей этиологической причины легочных нарушений.

Астма, связанная с ожирением. Этот вариант БА чаще возникает у женщин со значительными нарушениями веса и слабым эозинофильным воспалением.

Консенсус экспертов GINA справедливо указывает на нестрогое совпадение вариантов заболевания и ответа на терапию при использовании данной классификации, а также возможное сочетание разных клинических вариантов у данного больного. Подобное объединение пациентов в группы не является окончательным, варианты могут трансформироваться в течение жизни и сочетаться различным образом у пациентов. Кроме того, в зависимости от триггера обострения при сходной клинической картине возможно преобладание различных типов воспаления, и, соответственно, клетки и цитокины, участвующие в инфильтрации бронха в различных ситуациях, будут отличаться.

Наиболее популярная и удобная для понимания классификация S. Wenzel глобально разделяет пациентов на 2 больших эндотипа: с высоким и низким T_H2 -ответом [2]. К T_H2 -типу относят аллергическую астму с ранним началом, поздно начавшуюся эозинофильную астму. T_H1 -типу соответствуют связанная с ожирением астма, БА на фоне курения и нейтрофильная БА. Астма, ассоциированная с физическим усилием, может быть фенотипом с низким T_H2 -ответом или сочетаться с аллергической БА. Каждый из фенотипов характеризуется определенной клинической картиной и специфическими маркерами (табл. 1).

Таблица 1. Патогенетическая классификация T_H2 -фенотипов у взрослых пациентов (адаптировано) S. Wenzel (2016)

Фенотипы БА		Маркеры и симптомы	Предполагаемая патогенетическая терапия	
Т _H 2-воспаление	Аллергическая с ранним началом	легкая и среднетяжелая	Сезонные обострения, IgE, умеренная и низкая вариабельная эозинофилия	иГКС крайне эффективны. Анти-IgE (омализумаб), анти-IL4 (дупилузумаб)
		«трудная» тяжелая	То же + нейтрофилия, уровень эозинофилов средний	иГКС менее эффективны. Анти-IgE (омализумаб), анти-IL4 (дупилумаб)
	Эозинофильная астма с поздним началом		Торпидная высокая эозинофилия, начало после 30–40 лет, низкий IgE, отсутствие связи приступа с аллергеном, полипоз носа, непереносимость НПВС	иГКС менее эффективны, системные ГКС достаточно эффективны. Анти-IL5 (реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб), дупилумаб
	Астма в сочетании с другими типами воспаления		Средний возраст, плохой ответ на ГКС, эозинофилия, сочетание с аутоиммунными заболеваниями. Слабая связь с аллергеном	Высокие дозы стероидов, лейкотриены, тиотропий, альтернативная терапия

В подавляющем большинстве случаев лица с преобладанием T_H2 -воспаления хорошо отвечают на применение ГКС. В случаях неконтролируемого течения для этой группы пациентов целесообразно применение биологической терапии, направленной на блокирование ключевых цитокинов Т-хелперов 2 типа (IgE, IL4, IL5, IL13). Когорта пациентов с низким T_H2 -ответом требует особого внимания, что связано с трудностями в терапии (возможной рефрактерностью к ГКС) и неоднозначностью постановки диагноза из-за отсутствия у таких больных «традици-

онных» маркеров — эозинофилов, IgE-антител и наличия коморбидных заболеваний. Традиционная стероидная терапия неаллергического варианта БА обычно дополняется альтернативными препаратами — ингибиторами лейкотриеновых рецепторов, макролидными антибиотиками, муколитиками, М-холинолитиками. Например, у пациентов с синдромом перекреста БА и ХОБЛ (последствия курения) эффективность стероидов обычно ниже по сравнению с аллергической БА из-за модификации эозинофильного воспаления нейтрофилами, образующимися в качестве ответа организма на колонизацию слизистой бронхов микробами. Повышение дозы ингаляционных ГКС (иГКС) связано с риском инфекционных осложнений при ХОБЛ, а в качестве бронходилататоров целесообразно использовать М-холинолитики и длительно действующие β -агонисты.

Особо стоит обсудить фенотип «БА, связанная с физической нагрузкой». Это клинический вариант течения заболевания, при котором особо острый и сильный бронхоспазм начинается после значительного физического усилия либо после контакта с холодным воздухом при исходно малосимптомном течении БА в повседневной жизни. Появление бронхоспазма на фоне нагрузки является обычным симптомом любой БА и входит в критерии контроля заболевания. В случае «БА, индуцированной физическими упражнениями» в патогенезе, кроме эозинофильного воспаления, дополнительно предполагается осмотическая нестойкость мембран эпителия, выстилающего бронхи. Кроме эозинофилов, нередко определяемых в мокроте и крови у таких пациентов, предполагается значимая роль IL8, рецепторов RANTES, а также цистеиниловых лейкотриенов [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В детской практике наиболее употребляемое фенотипирование отражено в консенсусе PRACTALL (2008), по которому производится разделение больных в соответствии с возрастным периодом [4]. Наиболее удобным в практической работе критерием, определяющим частоту встречаемости клинического варианта течения, признается возраст. Выделяют 4 возрастные группы детей: 0–2 года, 3–5 лет, 6–12 лет и старше 12 лет. Основной идеей является выделение характерных черт и этиологических причин персистирования заболевания. Выделены виды БА:

- аллерген-индуцируемая;
- вирус-индуцируемая;
- связанная с физическим усилием;
- неуточненной этиологии.

Производится разделение групп больных по клиническим признакам и триггерам приступа. В любом случае обследование пациента начинается с уточнения сенсibilизации. Используются определение sIgE и кожное тестирование.

Так для детей 0–2 лет диагноз БА может быть установлен при исключении других причин обструкции (последствий бронхолегочной дисплазии, пороков развития, муковисцидоза и др.). Аллергический фенотип может встречаться в этом возрасте, но роль вирусов в качестве триггеров БА очень вероятна. Необходимо отметить, что пищевые аллергены у детей, особенно при реакциях по анафилактическому типу, несомненно, связаны с повышенным риском возникновения не только аллерген-связанных эпизодических бронхоспазмов, но и БА.

В возрасте 3–5 лет, согласно PRACTALL, персистирующий характер течения обструкции за предыдущий год показывает вероятную БА детского возраста. Отсутствие жалоб между редкими приступами и частые обострения зимой говорят о вирус-индуцированной природе заболевания, иначе более вероятна аллергическая БА. В период 6–12 лет наиболее вероятна аллергическая БА, но вирусы занимают важное место в структуре триггеров обострений. В возрасте старше 12 лет у подростков и молодых взрослых преобладает аллергическая БА, характер течения и тяжесть которой модифицируется нерегулярным приемом препаратов ГКС, низким комплаенсом, курением, половым созреванием.

Для педиатрической астмы разработан широко известный индекс API (Asthma Predictive Index), который иногда неправильно трактуют как перечень диагностических критериев БА в целом (табл. 2). Индекс не учитывает вирус-индуцированный фенотип у детей, астму, связанную с физической нагрузкой и т. д. API способен дать представление о вероятности наличия аллергической астмы и о высоком риске сохранения заболевания в школьном возрасте (более 6–13 лет). В ходе исследования было выделено 3 группы пациентов с обструкциями по риску развития БА: группа с отрицательным индексом — с 95%-й вероятностью не развивала БА; группа с низким индексом — риск БА был выше на 2,6–5,5; а в группе с высоким индексом — в 4,3–9,8 раз [5].

Согласно этому модифицированному индексу, если у ребенка есть несколько эпизодов свистящих хрипов в течение года (≥ 4 раз в год) и один из больших

критериев (астма у родителей или атопический дерматит, аллергический ринит), а также 2–3 малых признака — аллергическая астма сохранится в более старшем возрасте.

Низкий риск сохранения аллергической астмы, устанавливался при наличии 1 из 3 больших критериев или 2 из 3 малых.

Таблица 2. Индекс API (Asthma Predictive Index)

Большие критерии	Малые критерии
Астма у родителей	Пищевая аллергия
Атопический дерматит	4% эозинофилов крови ($0,3 \times 10^9/\text{л}$)
Аллергический ринит	Свистящие хрипы на фоне ОРВИ

Основная ценность API заключается в том, что он позволяет пересмотреть диагноз в случае неэффективности терапии и позволяет спрогнозировать благоприятный исход обструкций. В настоящее время признается, что до 95% пациентов с отрицательным API не обнаруживают БА в старшем возрасте при условии наблюдения этих детей специалистом и тщательного обследования [6].

Ключевые выводы раздела

1. Гетерогенность воспаления при БА наблюдается как у взрослых, так и у детей.
2. Хроническое воспаление может поддерживаться без участия аллергена частыми персистирующими инфекционными заболеваниями.
3. Отсутствие сенсibilизации или приступы БА, не совпадающие по времени с аллергеном, не могут быть причиной отказа от противовоспалительной терапии, которая способна облегчить состояние пациента, уменьшить риск тяжелых обострений, но требуют ревизии диагноза при неэффективности терапии.

ТАКТИКА ТЕРАПИИ АСТМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Главенствующим принципом назначения терапии при БА в последние 25 лет является «ступенчатый» подход. Принцип заключается в том, чтобы пациент получал минимальные дозы препаратов, обеспечивающих его нормальное самочувствие и сохранение социальных функций. Каждая последующая ступень

содержит возрастающие по дозе, стоимости и наличию побочных эффектов препараты. Переход «на ступень вверх» осуществляется в случае отсутствия результата и персистирования симптомов заболевания. Экспертам пришлось ввести понятие «контроля БА» и «риски обострений».

Контроль астмы

Полный клинический контроль БА соответствует полному отсутствию симптомов заболевания (табл. 3). Контроль определяется по таблице симптомов, в которой определяется число положительных ответов (количество симптомов астмы) за отчетный период, равный 4 последним неделям (табл. 3). Контроль БА объявлен основной целью терапии астмы.

Таблица 3. Оценка уровня текущего контроля с учетом жалоб пациента (6–12 лет и взрослые)

Симптомы	контроль		
	полный	частичный	нет
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	Нет жалоб	1–2 ответа	3–4 ответа
Ночные пробуждения из-за БА			
Использование короткодействующих дозированных β -агонистов (КДБА) чаще 2 раз в неделю			
Ограничение физической активности из-за БА			

Для детей младше 5 лет применяют несколько модифицированные вопросы для определения контроля над БА:

1. Были ли симптомы БА больше нескольких минут хотя бы однократно в течение недели?
2. Были ли ограничения/усталость из-за БА на прогулке, в игре, во время бега?
3. Была ли необходимость в медикаментах для купирования симптомов БА в течение недели?
4. Были ли ночные пробуждения или ночной кашель из-за БА?

Для упрощения работы врача и более дифференцированной оценки симптомов разработаны бальные номинальные шкалы. Наиболее известными и применяемыми в нашей стране являются АСТ25 (Asthma Control Test) и АСQ5 (Asthma Control Questionnaire) (табл. 4). Подобные шкалы хорошо коррелируют с уровнем контроля у пациентов и могут заполняться для ускорения работы врача непосредственно перед приемом пациентом самостоятельно при помощи бумажных опросников либо электронных форм. Основная сложность — необходимость дополнительных арифметических подсчетов со стороны врача и неадекватное восприятие симптомов заболевания некоторыми группами пациентов (например, подростками).

АСQ5 состоит из 5 вопросов, касающихся симптомов астмы (принимает значения 0–6, средний балл ответов: хорошо контролируемая астма 0–0,75; частично контролируемая 0,75–1,5; плохо контролируемая >1,5). Модификации теста: АСQ6 содержит вопрос, касающийся применения КДБА; АСQ7 добавляет еще один вопрос, учитывающий легочную функцию (ОФV₁). Минимальной клинической разницей признается 0,5 балла.

АСТ25 — это 5 вопросов, касающихся симптомов астмы и восприятия заболевания самим пациентом. Оценка в баллах: хорошо контролируемая астма 20–25 баллов; частично контролируемая 16–19 баллов; плохо контролируемая 5–15 баллов). Модификация детского теста с-АСТ (АСТд) включает дублирующиеся вопросы для родителей. В отличие от взрослого теста понятие «частичный контроль» АСТд не содержит. Результаты выше 20 баллов говорят о хорошо контролируемом заболевании.

Таблица 4. Числовые значения тестов для определения контроля бронхиальной астмы

Название теста	Течение заболевания		
	неконтролируемое	частично контролируемое	контролируемое
АСQ5	>1,5	0,75–1,5	0–0,75
АСТ25	<15	16–19	>20
АСТ детский	≤19	нет	>20

После оценки уровня контроля по результатам тестов-опросников или клинически врач принимает решение о необходимости изменения базисной терапии путем назначения препаратов из перечня, рекомендованного step-терапией.

Тесты неплохо коррелируют с действительным уровнем контроля у дисциплинированных пациентов, получивших подробные разъяснения по поводу их заболевания. В некоторых группах бывает сложно получить адекватную самооценку состояния: при малом стаже астмы; в случаях если пациент (его родители) не уверены в причине симптомов; у подростков (не акцентируются на симптомах); у пожилых пациентов, имеющих коморбидность по заболеваниям сердца и одышку на фоне хронической сердечной недостаточности; у пациентов с кашлем другой этиологии (инфекции, рефлюкс).

Врач должен критически относиться к результатам тестов при наличии выявляемых при опросе жалоб. В нашей практике мы наблюдали случаи, когда пациенты с острым приступом астмы или обострением в течение недели, набирали достаточное количество баллов для хорошо контролируемого течения БА. Причина была в формулировке вопросов в АСТ25 — тест оценивает последние 4 недели жалоб и, если строго отвечать по алгоритму, острый приступ может быть пропущен в ответах.

Критическую оценку состояния пациента, ревизию диагноза и поиск триггеров обострений необходимо выполнять постоянно, особенно в случаях плохого клинического ответа на увеличение дозы ИГКС. Кроме текущего уровня контроля, в понятие «менеджмент астмы» входит оценка риска обострений.

Риски будущих обострений БА

Риски определяются на основании ранее наблюдаемых эпизодов обострений и клинического варианта заболевания. Анализируется сенсбилизация пациента, сопутствующие заболевания, данные о количестве обострений за предшествующий год. После рассмотрения вышеперечисленных параметров принимается решение о выборе алгоритма терапии и целесообразности ее прекращения.

Все риски обострения делят на несколько групп:

- модифицируемые;
- независимые от пациента;
- связанные с побочным действием лекарств и недостаточной эффективностью терапии.

Модифицируемые риски должны быть устранены для достижения контроля. При сохранении действия триггера на пациента контроль будет сложно достигим, либо потребуются больший объем терапии. Наиболее грозным фактором является наличие серьезного обострения в течение последних 12 месяцев или

течение БА с обострениями, которые требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии или интубации.

Основные, часто встречающиеся, ситуации, снижающие возможность контроля БА указаны в табл. 5.

Таблица 5. Оценка рисков обострения (адаптировано GINA 2019)

Риски	Влияние на БА	Примечание, действия врача
Продолжающийся контакт с аллергеном (сезон цветения)	Эозинофильное воспаление ↑↑	↑↑ доза ГКС, убрать триггер
Некорректная техника ингаляции или низкая приверженность к терапии (пропуск доз)	Сохранение воспаления	↑ доза ГКС, обучить пациента, проверять технику на визите, рассмотреть возможность смены типа ингалятора
Курение (в том числе и пассивное)	Нейтрофильное воспаление ↑, снижение чувствительности к ГКС, усиление микробной колонизации	Добавление тиотропия, бронхолитиков длительного действия
Ожирение	Усиление T_H1 -воспаления за счет лептинов, лейкотриенов	Снижение веса, добавление антагонистов лейкотриенов
Беременность	Снижение контроля, уменьшение ЖЁЛ увеличенной маткой	Возможное влияние бронхолитиков на матку. Приоритет иГКС
Социальные факторы (комплаенс, уровень жизни)	Сохранение воспаления	Назначить удобную форму доставки ГКС, проверять технику ингаляции, рекомендовать соц. помощь
Частое использование β-блокаторов	Сохранение воспаления	Совместное применение ГКС + β-блокаторов

Дополнительными предикторами обострения являются высокая эозинофилия крови и мокроты, повышение оксида азота выдыхаемого воздуха, низкие показатели $ОФВ_1$ (особенно менее 60% от нормы) и высокая вариабельность показателей.

Врач постоянно критически оценивает назначенную терапию на основании жалоб и симптомов пациента и на основании анализа ситуации корректирует назначения. Главным критерием адекватности дозы является отсутствие симптоматики и удовлетворенность пациента и врача качеством жизни больного, т. е. отсутствие симптомов заболевания. Фокус на симптомах является безусловно верным в ближайшей перспективе при курации больного с частыми приступами, т. к. позволяет существенно повысить качество жизни пациента и вернуть его к нормальному ритму жизни и обучения. Минимизация пропусков занятий в школе и рабочих дней, возвращение к нормальной социальной активности должны быть ближайшей очевидной целью любого врача.

Отдаленные цели — достижение длительной ремиссии — рассматриваются GINA только в контексте оценки риска за предшествующий год для назначения терапии на текущий период. При наличии рисков обострения во многих случаях нецелесообразно уменьшать объем базисной терапии. Например, пациенту, имеющему повторные четкие сезонные приступы обструкции, нерационально уменьшать терапию перед сезоном цветения релевантного растения, даже учитывая полный контроль на протяжении зимних месяцев. Другая частая ситуация — наличие тяжелых обострений в анамнезе, в этом случае очевидна рекомендация не отменять базисную терапию полностью, несмотря на отсутствие симптомов.

Объективные критерии контроля

К объективным данным течения заболевания, которые могут быть получены в реальной клинической практике у пациентов с БА, относятся показатели функции внешнего дыхания (спирометрия, динамическая пикфлоуметрия), эозинофилы мокроты и крови, оксид азота выдыхаемого воздуха.

Объективные критерии в последних редакциях консенсуса GINA исключены из показателей контроля астмы. Общепринятая клиническая практика заключена в назначении терапии исходя из уровня симптомов, а в случае отсутствия жалоб — неблагоприятные объективные показатели рассматриваются в качестве фактора риска будущих обострений (появления симптомов).

Функция внешнего дыхания (ФВД): спирометрия. Наиболее признанными тестами являются объем сформированного выдоха за первую секунду — $ОФВ_1$ (FEV_1) и индекс Генслара — отношение $ОФВ_1$ к функциональной жизненной емкости легких ФЖЁЛ или $ОФВ_1/ФЖЁЛ$ (FEV_1/FVC). Для взрослых нормальные значения составляют $ОФВ_1 > 70\%$, для детей — $> 80\%$. Индекс при-

нимает значения у взрослых более 0,75–0,8, а у детей >0,9. В современных спирометрах могут использоваться референсные значения, разработанные несколько десятилетий назад и учитывающие усредненные показатели роста и массы тела с некоторой поправкой на пол и возраст. При оценке показателей вариабельности бронхов наиболее часто используют бронходилатационный тест (сравнение показателей ФВД до и после применения 200–400 мкг сальбутамола). Изменение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду при проведении бронходилатационного теста на 12% или увеличение на 200 мл свидетельствует о наличии гиперреактивности бронха и вероятном воспалении. Иногда применяется отсроченная спирометрия, когда сравниваются исходные показатели после 2–4 недель терапии. Приросты более 12% в динамике на фоне терапии (между 2 визитами) являются явным признаком того, что терапия назначена обоснованно и действительно имеют место воспаление и бронхоспазм.

Показатели средней объемной скорости выдоха измеренной при учете всех значений объемов легкого (25–50–75%) являются более вариабельными, но, по некоторым данным, более чувствительными, чем ОФВ₁. Считается, что они плохо воспроизводимы, но по собственным наблюдениям и публикациям коллег у детей и подростков СОС 25–75% первыми изменяются при обструктивном процессе и должны учитываться при трактовке спирометрии.

Для оценки вариабельности во времени применяют динамическое исследование дыхательных объемов. С 2017 года GINA дополнила стратегию ведения БА регулярной оценкой спирометрии. Причиной этому послужили исследования, показывающие, что персистирующие симптомы БА у детей ведут к снижению функции легких во взрослом возрасте, а у взрослых низкие показатели спирометрии определяются как предиктор обострений. Динамическая спирография необходима для объективного подтверждения обратимости бронхиальной обструкции и подтверждения диагноза. Определение функции легких на момент начала терапии по возможности через 1 месяц повторно для оценки ФВД на фоне лечения. Контроль не менее чем через 3–6 мес. — определение индивидуальной нормы. Контроль 1 раз в год или чаще, если есть факторы риска.

Пациентам, для которых спирография не доступна рутинно (социальная незащищенность и дальние районы), исследование рекомендовано выполнять при любой возможности.

Пикфлоуметрия является простым дешевым способом измерения пиковой скорости выдоха без учета дыхательного объема. Методика доступна для домашнего

применения, но сильно зависит от правильности выполнения маневра, положения губ и языка, что часто проблематично для ребенка. В основном применяется динамическая пикфлоуметрия с оценкой вариабельности на фоне терапии в течение нескольких недель. Считается, что вариабельные показатели ($>15\text{--}20\%$ между визитами и более $10\text{--}15\%$ в сутки) говорят о сохраняющейся гиперреактивности бронхов и воспалении. Сложность заключается в оценке вариабельности, требующей арифметического подсчета средних величин и зависимости показателей от техники выполнения пикфлоуметрии.

Показатели, доказывающие вариабельность бронхиальной обструкции при динамической спирографии и пикфлоуметрии:

- для детей усиленные суточные колебания ПСВ $>13\%$ (суточная амплитуда $\times 100/\text{среднее суточное показание}$);
- увеличение $\text{ОФВ}_1 >12\%$ и $>200\text{ ml}$ (или ПСВ $>20\%$) от исходного уровня через 4 недели противовоспалительной терапии при отсутствии респираторной инфекции;
- после теста с физической нагрузкой снижение $\text{ОФВ}_1 >12\%$ или ПСВ $>15\%$;
- для детей различия в $\text{ОФВ}_1 >12\%$ или $>15\%$ в ПСВ между визитами, включая респираторные инфекции.

Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) является суррогатным маркером эозинофилии мокроты и измеряется с помощью портативных устройств. Увеличение показателя FeNO $>50\text{ ppb}$ у взрослых и $>35\text{ ppb}$ у детей ассоциировано с хорошим ответом на иГКС. Уменьшение этих показателей на 20% (10% при исходном $35\% \text{ ppb}$) в динамике говорит о значимом снижении воспаления в бронхах и хорошем ответе на иГКС. В настоящее время оксид азота выдыхаемого воздуха является дополнительным методом исследования [7].

Практическое применение дополнительных маркеров в терапии аллергической астмы:

— Сохраняющийся высокий уровень маркеров при наличии жалоб говорит о вероятном сохранении воспаления. Обычная причина — недостаточное поступление иГКС в нижние дыхательные пути (низкая доставленная доза, неправильная техника ингаляции).

— Низкий уровень маркеров аллергической астмы при сохраняющихся жалобах служит поводом для ревизии диагноза и, возможно, пересмотра фармакологических групп препаратов, получаемых больным.

— Высокий уровень маркеров, вариабельности без клинических симптомов не требует активного лечения, но относит пациента в группу риска по бронхоспазму. При наличии других факторов риска рекомендуется продолжить базисную терапию, исключить аллергические триггеры, уточнить технику ингаляции и обучить основам самопомощи при приступе.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Основные препараты, предназначенные для терапии БА, ЕААСІ делит на 2 основные группы: короткие молекулы и биологическая терапия [8].

Короткие молекулы лекарств, SMD (short medical drugs) — химически синтезированные молекулы лекарственных препаратов с небольшой молекулярной массой, с четко описанными фармакологическими свойствами. Традиционные фармакологические препараты способны применяться орально, ингаляционно, парентерально. Они быстро начинают действовать, проникая в большинство биологических жидкостей организма, из-за своей небольшой молекулярной массы. Эти препараты имеют быстрый период полувыведения и действия на организм (часы), в большинстве своем метаболизируются в печени различными ферментными системами. Из-за особенностей структуры традиционные препараты обычно менее специфичны, воздействуют на распространенные клеточные рецепторы на разных стадиях патологической реакции, блокируя конечные эффекты медиаторов (блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, антагонисты лейкотриенов, β -агонисты). Специфичность действия препарата зависит от уникальности рецептора, с которым связывается молекула. Современные препараты обладают достаточной избирательностью действия и тропностью к определенному рецептору в целевом органе. Адренорецепторы широко представлены в организме, но соотношение их в разных органах различно: β_1 -адренорецепторы представлены в большем количестве в сердце, β_2 -рецепторы в легких, β_3 - в жировой ткани и мочевом пузыре. При использовании селективных блокаторов рецепторов можно снизить частоту побочных действий, однако полностью избавиться от них не удастся. Несмотря на избирательность действия, побочные эффекты при применении сальбутамола или антигистаминных I поколения регулярно

наблюдаются в практике. Несколько отдельно стоит рассмотреть кортикостероиды, которые обладают способностью взаимодействовать со специфическим рецептором на мембране и одновременно проникают в ядро клетки, реализуют «геномный биологический эффект». Несмотря на структурное сходство с кортикостероидными гормонами человека и сложный механизм действия, ГКС традиционно не относят к биологической терапии.

Рецепторы к базовым медиаторам экспрессируются у всех пациентов, поэтому традиционные фармакологические препараты, которые взаимодействуют на этом уровне, эффективны в подавляющем большинстве случаев.

Биологическая терапия («biologics»)— моноклональные антитела, направленные на рецепторы, медиаторы и цитокины воспаления. Они рекомендованы для терапии неконтролируемой БА с 5 степени по GINA при слабой эффективности традиционной (ингаляционной) терапии или для уменьшения системных побочных эффектов оральных стероидов. «Biologics» назначаются только как дополнительная терапия БА: все пациенты должны получать базисную терапию и ГКС минимум в средних дозах. Статистически считается, что около 5% пациентов в популяции имеют необходимость в применении биологической терапии, однако с повышением доступности моноклональных антител эта цифра будет увеличиваться. Одним из значимых преимуществ данной терапии является сочетанное действие на иммунное воспаление и облегчение системных реакций и сопутствующих заболеваний: снижение риска анафилаксии, более мягкое течение аллергического ринита, уменьшение симптомов крапивницы, атопического дерматита и улучшение течения полипоза носа. Данные эффекты варьируются в зависимости от препарата и будут рассмотрены особо.

По своему строению моноклональные антитела — это крупные белковые соединения массой 44–150 kDa (чаще иммуноглобулины, энзимы). Препараты разрушаются в желудке и вводятся только парентерально. Фармакокинетика сложная, метаболизм аналогичен иммуноглобулинам человека, препараты действуют избирательно на цитокины воспаления, реализуя блокирующее действие в течение нескольких недель. Биологические препараты не проникают в ЦНС, не метаболизируются в печени и не экскретируются почками, что делает возможным применение биологической терапии без коррекции дозы у пациентов с разными нарушениями органов и систем (например, при хронической почечной недостаточности). По прошествии времени препараты подвергаются протеолизу в тканях организма, их концентрация снижается и требуется повторное

введение препарата. Моноклональные антитела крайне специфичны, блокируют только определенный цитокин и требуют тщательного отбора пациентов, для реализации терапевтического эффекта.

Стероидные гормоны

В настоящее время препаратами выбора, обладающими значительным противовоспалительным потенциалом при подавляющем большинстве фенотипов астмы, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Эта способность ГКС связана с действием на геном клетки и подавлением синтеза основных воспалительных медиаторов и уменьшении экспрессии рецепторов на поверхности клетки на разных стадиях иммунной реакции. Стероиды обладают мощным супрессивным эффектом, максимально выраженным в случае аллергического эозинофильного воспаления. В «кохрейновских» метаанализах показано, что иГКС эффективно уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают качество жизни и функцию легких, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, угнетают воспаление в дыхательных путях, снижают смертность, частоту и тяжесть обострений [9].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)

Ингаляционные ГКС рекомендованы с 6 месяцев жизни и по эффективности сравнимы с применением системных ГКС, но со значительно меньшими побочными реакциями. По действию на легочное воспаление 300–400 мкг иГКС (по будесониду) примерно равно 5 мг преднизолона per os. При применении иГКС характеризуются прямым дозозависимым эффектом примерно до 1500–2000 мкг в сутки (по будесониду), далее следует резкое снижение эффективности и дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно.

Дозирование препаратов осуществляется исходя из фармакологических свойств молекулы и средства доставки. Следует обращаться к инструкции в каждом случае назначения нового препарата для подбора требуемой дозы, в связи с тем, что иГКС имеют неодинаковую активность, а также вследствие разной эффективности средств доставки.

Терапевтический индекс стероидов описан во множестве источников литературы и незначительно отличается у разных авторов. Следует понимать, что переход между препаратами возможен, но приведенные дозы не являются полностью эквивалентными из-за различий в фармакологических свойствах молекулы.

Разные лекарственные средства, содержащие кортикостероиды закономерно имеют разную активность. При назначении терапии GINA 2019 приводит таблицу сравнения доз для ингаляционных стероидов.

Таблица 6. Соответствие препаратов и суточных доз ингаляционных глюкокортикостероидов (адаптировано GINA 2019)

Название молекулы	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Взрослые и пациенты старше 12 лет			
Беклометазона дипропионат, ДАИ	100–200	>200–400	>400
Будесонид, ДПИ	200–400	>400–800	>800
Флутиказона фуруат, ДПИ ⁴		н/д	>200
Флутиказона пропионат, ДПИ, ГФА ДАИ	100–250	>250–500	>500
Мометазона фуруат, ДПИ	110–220	>220–440	>440
Циклесонид, ДАИ	80–160	>160–320	>320
Дети 6–11 лет			
Беклометазона дипропионат, ДАИ	50–100	>100–200	>200
Будесонид, ДПИ	100–200	>200–400	>400
Будесонид, небулы	250–500	>500–1000	>1000
Флутиказона пропионат (ГФА ДАИ)	100–200	>200–500	>500
Мометазона фуруат (ДПИ)	110–220	>220–440	>440
Циклесонид	80	>80–160	>160
Дети менее 5 лет (в скобках возраст применения)			
Беклометазона дипропионат (≥4 лет)	100	200	
Флутиказона пропионат ДАИ (≥1 года)	100	200	
Будесонид, небулы (≥6 мес.)	500	1000	

Все значения приведены для безфреоновых ингаляторов. Ранее существовавшие фреоновые дозированные аэрозоли исключены из таблицы, т. к. не должны применяться и производиться после 2010 года. Исторически можем заметить, что во фреоновых ДАИ содержание ГКС было в 2 раза выше из-за более высокой оральной экспозиции.

⁴ В РФ только в составе комбинированного препарата вилантерол + флутиказона фуруат.

Исходя из таблицы средних доз видно, что эквивалентное количество иГКС может отличаться в 2–3 раза при использовании небулайзера, дозированного аэрозоля или порошкового ингалятора и крайне сильно зависит от типа ингаляционного устройства. Например, среди порошковых ингаляторов в зависимости от внутреннего сопротивления девайса доставленная доза варьируется от 20 до 60% без учета правильности выполнения дыхательного маневра пациентом.

К наиболеестораживающим побочным эффектам при применении иГКС относят влияние на линейный рост у детей [10]. Длительное назначение иГКС в дозах эквивалентных будесониду 800 мкг/сут., замедляет рост, однако польза от применения ГКС превышает вред от персистирующего течения БА. После отмены препаратов дети достигают роста, аналогичного сверстникам.

Влияние на ожирение, остеопороз возможно, но клинического значения не имеет, так как основная часть проглатываемой части иГКС поступает в ЖКТ и метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. При слишком мелком распылении возможно легочное (альвеолярное) всасывание и поступление препарата в системный кровоток, минуя печень.

Среди местных реакций применения иГКС наиболее часто отмечается дисфония и оральная кандидоз, и при возникновении местных реакций необходимо уменьшить оральную диспозицию препарата — сменить тип ингалятора, использовать спейсер, полоскание рта после ингаляции.

Системные глюкокортикостероиды

Традиционно применялись для терапии астмы, но были вытеснены иГКС из-за множественных побочных реакций. Применяются максимально короткими курсами в период обострения до 5 дней в дозах не более 40 мг/сут., не учитывая обострения, сопровождающиеся астматическим статусом. Для длительной базисной терапии могут быть рассмотрены низкие дозы (не более 7,5 мг/сут.) в случае неэффективности иГКС и недоступности биологической терапии. В большинстве случаев следует отдавать предпочтение пероральному приему препаратов. У пожилых пациентов системные глюкокортикостероиды повышают риски остеопороза, пневмонии, дисфункции надпочечников.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)

В России представлены одним препаратом (монтелукаст), разрешенным к применению с 2 лет. АЛТР при регулярном применении снижают риск обострений

бронхиальной астмы и потребность в системных ГКС, что подтверждено данными «кохрейновского» метаанализа, проведенного в 2012 году [11]. Дополнительным преимуществом монтелукаста является его способность уменьшать назальные симптомы и отек слизистой носа при явлениях аллергического ринита. За счет блокирования лейкотриенового пути воспаления монтелукаст может быть полезен в случаях, когда эозинофильное воспаление сочетается с нейтрофильным или вообще отсутствует: при вирус-индуцированном фенотипе БА, астме физического усилия, у курильщиков с БА.

По своей эффективности АЛТР уступают стероидам и обеспечивают худший уровень контроля, поэтому использование АЛТР в качестве стартовой терапии аллергической астмы не желательно («вторая линия терапии»). Основным препятствием для широкого назначения монтелукаста, кроме более слабого по сравнению с иГКС противовоспалительного действия, является его действие на центральную нервную систему. Согласно инструкции производителя, нечасто (1/1000–1/100) встречается нарушение сна, сомнамбулизм, тремор, бессонница, редко — нарушение памяти. Суицидальные проявления, по информации производителя, встречаются крайне редко, примерно соответствуют группе плацебо (ОШ 1,12 (ДИ 95% 0,96; 1,36)). Метаанализ, проведенный Sharon W., показал, что частота нежелательных событий, не превышает описанную в инструкции. При анализе психических и неврологических нарушений, необходимо учитывать определенный фактор изначального преморбидного состояния пациентов. В педиатрической практике очень часто ингибиторы лейкотриенов в качестве терапии выбирают пациенты с гормонофобией, изначально имеющие повышенный уровень тревожности. Мы считаем, что меньшая эффективность и большая частота побочных эффектов делают возможным применение монтелукаста только в особых случаях, когда применение иГКС, либо увеличение дозы стероидов, нецелесообразно.

Бронхолитические средства

Применение бронхолитических препаратов является одним из важнейших разделов терапии БА. Большинство препаратов из этой группы обладают быстрым и достаточно продолжительным действием с небольшим количеством побочных эффектов.

В настоящее время для лечения БА одобрены 2 основные группы препаратов, обладающих способностью увеличивать проходимость бронхиального дерева:

β_2 -агонисты и М-холиноблокаторы. Все препараты представлены в виде топических (ингаляционных) и системных (пероральных и парентеральных) лекарственных форм. Ингаляционный путь введения при БА обладает рядом преимуществ, особенно у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. При условии рационального выбора средства доставки ингаляция позволяет достигнуть эффективных концентраций в бронхе. В тяжелых ситуациях при обилии мокроты и при очень низком ОФВ, а также невозможности совершить дыхательный маневр могут быть рассмотрены системные препараты (адреналин, сульфат магния, эуфиллин). Применение системных (в том числе пероральных форм) бронхолитиков в амбулаторной практике нецелесообразно и связано с неудовлетворительным профилем безопасности.

За счет действия на разные типы рецепторов препараты могут быть использованы при разных фенотипах БА. Ответ и частота побочных действий после применения бронхолитиков значительно варьируется у разных пациентов.

Агонисты β_2 -адренорецепторов

При аллергической астме препаратами выбора являются β_2 -агонисты. Препараты действуют преимущественно на β_2 -адренорецепторы, которые находятся на гладкомышечных клетках и обеспечивают констрикцию бронхов. По сравнению с холинолитиками эффект β_2 -агонистов развивается быстрее, взаимно суммируется с эффектом ГКС. Препараты обладают хорошим профилем медико-экономической эффективности: доступны во всех возрастных группах, имеют низкую цену и выпускаются в разных лекарственных формах.

Бронхолитики улучшают проходимость бронхиального дерева, уменьшают количество симптомов и позволяют купировать бронхоспазм в ограниченный период времени. Введение в практику ингаляционных бронхолитиков позволило купировать большинство острых состояний, связанных с бронхоспазмом в амбулаторных условиях. Недостатком бронхолитиков является отсутствие противовоспалительного действия. Быстрый эффект от КДБА часто приводит к бесконтрольному применению этих препаратов, крайне опасному у пациентов старшего возраста из-за способности КДБА усиливать тахикардию и аритмию.

Пациенты получают быстрый симптоматический эффект от применения бронхорасширяющих препаратов, но воспаление в стенке бронха не уменьшается, и после снижения концентрации препарата развивается повторный

бронхоспазм. В результате частого применения сальбутамола/фенотерола, особенно в виде монотерапии по требованию, снижается эффективность и нарастает токсичность β -агонистов. GINA отмечает приверженность к короткодействующим β -агонистам как значимый фактор риска тяжелого течения БА: с одной стороны, высокая потребность в короткодействующих β -агонистах (КДБА) говорит о сохраняющемся воспалении бронха, с другой — о нарастании толерантности к препарату [15].

Данные статистики говорят, что пациенты, принимающие более 2 спреев КДБА в сутки, гораздо чаще госпитализируются с обострениями, а прием более 12 баллончиков в год говорит о высоком риске летальности для данного больного. Считается, что прием более 200 доз в месяц приводит к снижению чувствительности мускулатуры бронха к β -агонистам по причине истощения рецепторов к этой группе препаратов. Стероиды обладают дружественным агонистическим действием на рецепторы, восстанавливают их чувствительность к КДБА, усиливая бронходилатационный эффект. Дополнительное применение ГКС уменьшает клеточную инфильтрацию и воспаление стенки бронха, снижая потребность в β -агонистах. Этим положительным свойством стероидов объясняется рекомендация совместного использования ГКС и КДБА при купировании приступа астмы. В детской практике случай базисной монотерапии КДБА встречается редко. Наиболее распространенными ошибочными ситуациями является изолированное назначение бронхолитиков в приступный период и сочетание бронхолитиков с препаратами, не обладающими достаточной противовоспалительной активностью (КДБА + кромоны, кетотифен, антигистаминные).

КДБА наиболее эффективны при аллергической астме, когда обструкция обусловлена констрикцией бронха из-за мышечного спазма. При неаллергическом типе воспаления (фенотип астмы), когда случаи обструкции возникают на фоне гиперсекреции слизи, гибели эпителия бронхов, интерстициального отека бронха и альвеолярного мешочка КДБА закономерно показывают гораздо меньшую эффективность.

Встречаются врожденные генетические особенности β_2 -адренорецепторов, проявляющиеся в обратном бронхоспазме при использовании β_2 -адреномиметиков либо в толерантности к ним. Эти пациенты требуют дифференцированного подхода, отличаются тяжелыми упорными приступами заболевания и нуждаются в использовании бронходилататоров из других фармакологических групп.

Короткодействующие β -агонисты (КДБА, *англ.* SABA): сальбутамол, фенотерол. Эффект от препаратов при ингаляционном введении развивается быстро: 75% эффекта в первые 5 минут, далее максимум в течение 30–90 минут с продолжительностью до 3–6 часов, после чего требуется повторное применение препарата.

Сальбутамол выпускается в форме сиропа и таблеток и в показаниях содержит «различные респираторные заболевания, сопровождающиеся продуктивным кашлем...». Оральные формы не рекомендованы к применению из-за системных эффектов: наиболее часто при системном применении головная боль ($\approx 10\%$), встречаются тремор и тахикардия (1–10%), нарушения ритма (0,1–1%). При применении ингаляционно побочные эффекты аналогичны, но встречаются в 10 раз реже. Для сальбутамола максимальная суточная доза у взрослых: 12 ингаляций дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ — $0,1 \text{ мг} \times 12 = 1,2 \text{ мг}$) или раствор для ингаляций через небулайзер (1 мг/мл) по 2 мл — 6–8 раз/сут. — 20 мг/сут. Разница в суточной дозе связана с различным средством доставки.

Фенотерол применяется по 1–2 дозы не более 8 ингаляций в день с раннего возраста под контролем врача.

GINA указывает на несколько отличные дозы: от 2–6 ингаляций одновременно для купирования приступа с повторением несколько раз в день подобной дозы. Мы рекомендуем основываться на инструкции, принятой в РФ к конкретному препарату.

Длительнодействующие β -агонисты (ДДБА, *англ.* LABA) — сальметерол, формотерол, вилантерол. Применяют при БА только в составе комбинированной терапии совместно с ИГКС. Изолированное применение ДДБА в настоящее время не рассматривается и не рекомендуется. Группа обладает более продолжительным, но более медленным бронхорасширяющим действием, продолжительностью не менее 12 часов. Сальметерол и вилантерол не предназначены для купирования острого бронхоспазма, а формотерол за счет быстрого начала действия настоятельно рекомендован (в сочетании с ГКС) для использования как препарат неотложной терапии. Препараты имеют более высокий профиль безопасности по сравнению с КДБА и применяются длительно в качестве базисной терапии. Добавление ДДБА к ингаляционным стероидам не сопровождалось ухудшением профиля безопасности препарата по данным «кохрейновских» метаанализов [16, 17]. В составе комбинированной терапии сальметерол используется с 4 лет, формотерол — с 6 лет, вилантерол — с 12 лет.

М-холинолитические препараты

Альтернативной группой препаратов являются ингаляционные холинолитики. В настоящее время в терапии бронхиальной астмы используются 2 средства — ипратропий и тиотропий. Холинолитикиспецифическивоздействующа М-холинорецепторы бронхов и, являясь антагонистами ацетилхолина, вызывают дилатацию бронха. Они менее эффективны, чем β -агонисты, но за счет действия на свои специфические рецепторы, препараты могут быть полезны при толерантности к β -агонистам. Совместное применение с иГКС и ДДБА потенцирует общий бронходилатационный эффект. Ипратропия бромид в виде раствора в составе комбинированного средства разрешен к применению вместе с фенотеролом с раннего возраста до 6 лет под наблюдением врача. С 6 лет возможно применение тиотропия — препарата длительного действия для однократного применения в качестве альтернативного бронхолитического препарата в случае тяжелого неконтролируемого течения астмы.

Другие группы препаратов

Антигистаминные препараты (АГ)

АГ — блокаторы H_1 -рецепторов имеют длительную историю применения. В настоящее время антигистаминные не входят в стандартную ступенчатую терапию БА. АГ оказывают слабый положительный эффект на функцию легких и контроль заболевания [12]. По своей активности и действию на бронхи АГ значительно уступают ингибиторам лейкотриенов. Целесообразность применения АГ существует при сопутствующем БА аллергическом рините. Контроль симптомов ринита улучшает контроль БА, особенно в случаях сезонных обострений. Бесконтрольное назначение препаратов H_1 -блокаторов при разных фенотипах БА привело к тому, что была показана неэффективность и, более того, небезопасность АГ препаратов I поколения при этом заболевании.

Препаратами выбора при терапии ринита должны быть современные неседативные антигистаминные. Хлоропирамин, клемастин (H_1 -блокаторы I поколения) противопоказаны при бронхиальной астме, т. к. вызывают сгущение бронхиального секрета и в высоких дозах могут угнетать дыхательный центр. В большинстве метаанализов указывается, что частота седации при приеме АГ превосходило группу плацебо [13]. Препараты второго поколения (цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин), обладая минимальным се-

дательным эффектом или обладая им в крайне малой степени (дезлоратадин), могут применяться для терапии аллергического ринита в сочетании с БА.

В детской практике встречаются случаи применения кетотифена — антигистаминного препарата, показанного при БА, согласно официальной инструкции. В литературе зафиксирован положительный эффект от приема кетотифена, но из-за развития седативного эффекта, описываемого у 20% пациентов, соотношение «риск — польза» при применении препарата неудовлетворительное [14].

Теofilлины

Эуфиллин остается одним из препаратов неотложной терапии при обострении БА и может применяться болюсно для купирования приступа в случае развития толерантности к другим холинолитикам. Депонированные формы эуфиллина (теофиллин) практически потеряли свое значение при БА. Они обладают умеренным бронходилатирующим действием и очень слабым противовоспалительным действием. Для препаратов характерны: узкий коридор терапевтического эффекта, нестабильная концентрация в сыворотке. У детей применяются крайне редко.

Макролиды

Антибиотики не рекомендованы для рутинной терапии БА. Азитромицин показывает обнадеживающие результаты при нейтрофильном эндотипе БА, благодаря иммуномодулирующим и антибактериальным свойствам. «Кохрейновский» метаанализ 2015 года не показал значимых преимуществ при добавлении азитромицина к рутинной терапии трудной астмы. В настоящее время рассматривается возможность применения макролидов у пациентов с незозинофильной БА [18]. В некоторых популяциях (в странах Азии) у пациентов с ХОБЛ получены обнадеживающие результаты длительного применения макролидов, особенно при обострениях связанных с инфекциями [19, 20].

Витамин D

По результатам систематического обзора 2016 года, пациенты, получающие витамин D, продемонстрировали незначительное снижение частоты обострений, применения системных стероидов и госпитализаций. Максимальный эффект наблюдался у детей, а также у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. У больных с «трудной астмой», с фатальными обострениями,

получающих системные стероиды, назначение витамина D не приводило к положительному эффекту. В настоящее время в алгоритме ступенчатой терапии нет препаратов витамина D, его определение и применение не обязательно. Коррекция гиповитаминоза D проводится по общим правилам, рекомендованным профильными сообществами [21, 22].

Моноклональные антитела («biologics»)

Новый класс препаратов, блокирующий ключевые молекулы воспаления. При астме в настоящее время рекомендованы 4 препарата: омализумаб, реслизумаб, бенрализумаб, меполизумаб и дупилумаб.

Крупных сравнительных рандомизированных исследований между биологическими препаратами, посвященных их эффективности и безопасности, практически нет. Критерии выбора «biologics» представлены в рекомендациях профильных обществ. Исходя из анализа исследований и критериев включения в группы можно коротко сформулировать алгоритм выбора биологического препарата:

- Прежде всего, все зарегистрированные препараты в РФ предназначены для терапии T_H2 -эндотипа астмы.
- Неаллергическая (неэозинофильная) астма препаратами, блокирующими действие IgE, IL4/13 и IL5, не лечится.
- Все препараты, назначаются согласно критериям, указанным в инструкции. Если подобные критерии не выполняются, необходимо рассмотреть альтернативный препарат.

Не рассматривая стоимость, доступность и режим введения препаратов (удобство для пациента), можно выделить отдельные кластеры пациентов.

Омализумаб — препарат выбора у пациентов с аллергической БА с началом в детском возрасте, сочетающейся с аллергическим ринитом, имеющих историю аллерген-индуцированных обострений, при значениях IgE больше возрастной нормы (в инструкции дозирование от 30 МЕ/мл), умеренно высоким FeNO — 50 ppb в сочетании с умеренной эозинофилией (≈ 300 в мкл). Симптомы астмы связаны с аллергенными триггерами. Препарат возможен к назначению с 6-летнего возраста.

Для пациентов с поздно начавшейся БА, с обострениями без связи с аллергеном, низким уровнем IgE и высокой эозинофилией (в среднем >300 /мкл), а также с полипозом носа, препаратами выбора будет анти-IL5-терапия (реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб).

У детей при необходимости анти-IL5-терапии в случае эозинофильной БА единственный препарат — это меполизумаб, применяемый с 6 лет в дозе 40 мг и после 12 лет по 100 мг ежемесячно.

В случае смешанного фенотипа IgE + эозинофилия без четкого преобладания одного из них, омализумаб более безопасен и рекомендован экспертами к приоритетному назначению в течение 16 недель с оценкой эффективности. При слабом эффекте показана смена на анти-IL5, которая обычно приводит к положительному эффекту.

Пациентам с 12 лет с сопутствующим атопическим дерматитом, высоким уровнем IgE, обильной мокротой, высокой бронхиальной реактивностью, особенно рекомендован дупилумаб, учитывая быстрый клинический эффект при этих заболеваниях вследствие блокирования интерлейкинов 4 и 13.

Вероятно, эти алгоритмы будут меняться после получения дополнительных данных по сравнительной эффективности препаратов.

Анти-IgE-терапия (омализумаб)

Омализумаб — первое антитело, рекомендованное для терапии астмы. Представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к константному участку иммуноглобулина E, предотвращает связывание IgE и высокоаффинного рецептора FcεRI, расположенного на тучных клетках. Применение омализумаба эффективно при аллергической БА и достоверно снижает количество обострений и госпитализаций, увеличивает показатели функции легких [23]. Существуют работы, показывающие положительный эффект от омализумаба при вирус-индуцированных обострениях за счет иммуномодулирующего эффекта и увеличения синтеза интерферона макрофагами и дендритными клетками [24]. Кроме БА, омализумаб применяется при хронической крапивнице и достоверно снижает количество волдырных высыпаний и зуд кожи, но мало эффективен при сопутствующем атопическом дерматите. При применении off-label существуют доказательства эффективности препарата при аллергическом рините, анафилаксии, при аллергии на латекс и орехи [25]. В РФ препарат показан при БА с 6 лет 1 или 2 раза в месяц. Во флаконе (предварительно заполненном индивидуальном шприце) содержится 150 мг препарата, вводится п\к медленно из-за вязкости полученного раствора. Разовая доза омализумаба варьируется от 75 до 600 мг (от 1 до 8 флаконов в месяц) в зависимости от веса и исходного IgE у пациента. По рекомендации производителя препарат

не следует применять у пациентов с исходной концентрацией IgE и массой тела, не соответствующими приведенным в таблице по подбору режима дозирования. Например, при массе больного >90 кг и общим IgE >700 МЕ/мл введение омализумаба невозможно.

Анти-IL5-терапия (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб)

Данная группа включает в себя три препарата, зарегистрированных в РФ, которые показаны при трудно контролируемой эозинофильной БА в сочетании с полипозом носа или без него. На основании метаанализа исследований установлено, что все препараты достоверно снижают эозинофилию крови и количество обострений у пациентов. Влияние на функцию легких было неодинаковым по данным различных авторов. Все препараты показали отсутствие отрицательного влияния после применения, а в некоторых исследованиях показан прирост ОФВ₁ после проведенной терапии.

Реслизумаб и меполизумаб связывают IL5, не допуская его соединения со специфическим рецептором на клетках. Критериями применения препарата для реслизумаба в научных исследованиях являлась концентрация эозинофилов в периферической крови более 400 в мкл, для меполизумаба и дупилумаба — более 150 в мкл, для бенрализумаба — 300 в мкл и более [24]. В инструкциях к применению точные критерии не указаны. Препараты обладают высоким профилем безопасности, сравнимым с плацебо, достоверно уменьшают количество обострений в год, а для реслизумаба показано увеличение ОФВ₁ уже через 4 недели от начала применения. Меполизумаб дополнительно зарегистрирован при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом, причем дозы при васкулите превышают рекомендованные для астмы в 3 раза.

Меполизумаб — лиофилизат для подкожного введения, применяется с 6 лет, 1 раз в месяц (период полувыведения 20 дней). Препарат имеет фиксированную дозу без коррекции по массе тела и тяжести состояния: в возрасте 6–12 лет — 40 мг, старше 12 лет — 100 мг (1 флакон).

Реслизумаб применяется с 18 лет (у пациентов старше 75 лет — с осторожностью), 1 раз в месяц (период полувыведения 24 дня), внутривенно. Доза рассчитывается в зависимости от веса пациента и составляет 3 мг/кг. Во флаконе содержится 100 мг препарата, так, пациент весом 68 кг должен получить 200 мг препарата — 2 флакона. Реслизумаб вводится в/в медленно на 50 мл физ. раствора в течение 20–50 минут.

Следует точно соблюдать алгоритм введения препаратов, описанный в инструкции, чтобы избежать разрушения препарата при введении. Путь введения принципиально важен: в частности, показано, что реслизумаб, введенный подкожно, терапевтического действия не оказывает [26].

Бенрализумаб — антитело, связывающееся с α -субъединицей рецептора к IL5 на поверхности тучных клеток и эозинофилов, а также с рецептором Fc γ RIII на натуральных киллерах, после чего НК-клетки вызывают апоптоз эозинофилов в крови. Разрешен с 18 лет. Бенрализумаб выпускается в форме шприца с безопасным введением и фиксированной дозе 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель.

Анти-IL4-терапия

Наиболее обнадеживающие данные представлены по препарату Дупилумаб — моноклональному антителу, блокирующему передачу информации через общую для IL4 и IL13 субъединицу, находящуюся на рецепторе I и II типа к данным цитокинам. После начала применения у пациентов снижается концентрация IgE, эозинофилов и периостина — белка маркера IL13-зависимого воспаления. Дупилумаб значительно уменьшает количество обострений БА и увеличивает ОФВ₁ в случае длительного применения. Кроме прямого эффекта при БА, препарат показан при atopическом дерматите, где он достоверно уменьшает площадь и индексы поражения кожи, зуд и улучшает качество жизни пациентов. Максимальный эффект дупилумаба наблюдается у пациентов, имеющих эозинофилию крови более 150 мкл и FeNO>25 ppb.

При БА и atopическом дерматите дупилумаб применяется с 12 лет. Выпускается в предварительно заполненных шприцах с безопасным введением по 300 мг (150 мг/мл) и 200 мг (175 мг/мл). Дупилумаб используется подкожно: сначала насыщающая доза 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. При сочетании БА и atopического дерматита или только при стероид-зависимой БА начальная доза составляет 600 мг (2 инъекции по 300 мг), а далее — по 300 мг каждые 2 недели. Для дупилумаба описаны побочные явления в виде покраснения в месте введения и блефароконъюнктивита на фоне его применения.

Для анти-IL4- и IL5-препаратов существуют многочисленные исследования, показывающие положительное влияние на хронический полипозный

риносинусит (в сочетании с высокой эозинофилией), однако показания для применения при изолированном полипозе носа в инструкции отсутствуют [27–29].

СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

GINA и подобные консенсусы предполагают последовательное увеличение объема терапии БА в виде ступеней, каждая из которых обладает большей эффективностью, чем предыдущая. С увеличением ступени возрастают дозы, количество фармакологических групп препаратов, его стоимость и частота побочных эффектов. Считается, что эпидемиологическая структура БА подобна правильной пирамиде, в основании которой находятся до 70–80% легких пациентов, около 15% составляет среднетяжелая БА и 3–5% имеют тяжелую астму. Поэтому на первых трех ступенях терапии будет сосредоточена основная масса всех пациентов с астмой, т. е. контроль у большинства пациентов с астмой достигается регулярным применением низких доз ИГКС. В реальной практике большая часть пациентов с легким течением не обращается за медицинской помощью, либо использует самолечение, поэтому соотношение на приеме может быть несколько иным.

В последние годы часто используется термин «трудная астма» (*англ.* severe asthma), под которым понимают заболевание с частыми обострениями, высокой вариабельностью, требующее для контроля высоких доз препаратов, объема терапии. Часто это смешанные фенотипы БА, пациенты с сохраняющимися факторами риска или коморбидные по ожирению, рефлюксу и другим заболеваниям.

Назначение стартовой терапии

Стартовая терапия назначается, исходя из определения степени тяжести заболевания согласно таблице, представленной ниже (табл. 7, 8). Считается, что пациенты с легкой БА контролируются препаратами, обозначенными на 1–2 ступени; среднетяжелая БА требует комбинированного лечения с 3 ступени; тяжелая БА нуждается в 4–5 ступени терапии. Эта классификация от объема контролирующей терапии рекомендована для рутинного использования.

Если пациент получает противовоспалительную терапию, степень тяжести принято устанавливать исходя из минимального объема терапии, которая

позволяет контролировать симптомы пациента. Например, пациент получает терапию, соответствующую легкой БА, и сохраняет симптомы, характерные для низкой степени тяжести без признаков наступления ремиссии заболевания, несмотря на проводимое лечение. Тогда считают, что имеет место средне-тяжелая степень БА.

Таблица 7. Классификация БА у детей по тяжести до начала лечения, в зависимости от возраста (согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей, стратегия лечения и профилактика» 2017 года)

Компоненты тяжести БА	Интермиттирующее		Персистирующее течение					
			легкая		ср. тяжести		тяжелая	
Возраст, лет	<5	>5	<5	>5	<5	>5	<5	>5
Симптомы	≤2 дней/нед.		>2, но <7 дней/нед.		Ежедневно		Повторно в теч. дня	
Ночные пробуждения	Нет	≤2 р./мес.	1–2 р./мес.	≤2 р./мес.	3–4 р./мес.	>1–6 р./нед.	>1/нед.	>7 р./нед.
Использование КДБА	≤2 дней/нед.		>2, но <7 дней/нед.		Ежедневно		Несколько раз в сут.	
Ограничение активности	Нет		Незначительно		Умеренно		Выраженно	
ОФВ ₁ исходно ОФВ ₁ /ЖЁЛ	—	≥80% ≥85%*	—	>80% >80%	—	60–80% 75–80%	—	<60% <75%
Обострения, требующие сГКС	0–1 раз в год				>2 обострений в год, требующих стероидов, или 4 эпизода БОС/год длительностью более 1 сут. и фактор персистирующей БА		>2 обострений/год, требующих назначения системных ГКС	

Примечание: соотношение ОФВ₁ и ФЖЁЛ по некоторым источникам >90%.

Таблица 8. Классификация тяжести БА, согласно рекомендациям РААКИ (2019) в упрощенном виде

- **Легкая интермиттирующая** — приступы болезни возникают эпизодически (менее 1 раза в неделю), короткие обострения обычно при контакте с аллергеном (сезон, животное, респираторная инфекция). Вне приступа жалоб обычно нет. Ночные приступы болезни возникают редко (не чаще двух раз в месяц), $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖ\text{ЁЛ} >80\%$.
- **Легкая персистирующая** — дневные симптомы 2–6 раз в неделю. Ночные приступы ≤ 2 раза в месяц. Обострения редкие, могут нарушать сон больного, угнетать физическую активность. $ОФВ_1$ или ПСВ более 80% от нормы, разброс ПСВ/ $ОФВ$ 20–30%.
- **Среднетяжелая персистирующая** — симптомы возникают ежедневно. Обострения нарушают сон больного, снижают физическую активность. Ночные приступы болезни случаются часто (≥ 1 раза в неделю). $ОФВ_1$ или ПСВ снижаются до показателей от 60% до 80% от нормальной величины. Разброс ПСВ более 30%.
- **Тяжелая персистирующая** — приступы болезни возникают ежедневно. Ночные приступы случаются очень часто. Вынужденное ограничение физической активности и социальных функций. $ОФВ_1$ или ПСВ составляют $\leq 60\%$ от нормы. Разброс ПСВ более 30%.

Кроме того, есть ряд допущений к таблице, как например:

- степень тяжести определяется, исходя из самого тяжелого признака, встречающегося у больного;
- степень тяжести характеризует только течение заболевания вне обострения;
- тяжесть обострения не зависит от классифицированной тяжести БА (пациенты с легкой степенью БА часто имеют очень тяжелые жизнеугрожающие обострения и наоборот);
- степень тяжести изменяется под действием терапии или спонтанно.

В настоящее время рекомендуется индивидуализированный подход к пациенту и назначение минимальных доз терапии, позволяющих контролировать заболевание и обеспечивать качество жизни, сравнимое с таковым у здоровых людей. Дозы и ступени терапии могут меняться, исходя из факторов риска и клинической ситуации.

Для взрослых и подростков старше 6 лет существует 5 ступеней терапии БА, для детей до 6 лет — 4 ступени. Кроме того, есть возрастные ограничения в использовании препаратов для детей, что должно быть учтено при составлении рекомендаций и индивидуальных планов. Все препараты делят на средства для базисной терапии и препаратов неотложной помощи для купирования острой симптоматики.

На каждом этапе терапии в руководстве указывается препарат выбора — оптимальное лекарственное средство, подходящее в качестве стартовой терапии большинству пациентов. Как правило, это наиболее безопасный препарат, обеспечивающий контроль БА у пациентов с аллергическим фенотипом. Для пациентов с неаллергическими фенотипами или с выраженным эозинофильным воспалением дозы противовоспалительных препаратов обычно больше, т. к. стероиды показывают меньшую эффективность в данных популяциях пациентов. В таких случаях должно рассматриваться применение альтернативных препаратов, но четких критериев назначения не существует.

Остается открытым вопрос о целесообразности стартовой терапии сочетанными препаратами ГКС + ДДБА у всех пациентов, т. к. профиль безопасности комбинированных средств по сравнению с монотерапией ГКС не отличается при более выраженном снижении количества симптомов и обострений. В детской практике, учитывая ограничение к применению ДДБА, предпочтение отдают монотерапии иГКС.

В апреле 2020 года вышло дополнение к GINA, где рекомендуется использовать количество симптомов как критерий выбора ступени стартовой терапии:

- симптомы реже 2 раз в мес. — 1 ступень;
- симптомы от 2 раз в мес., но не ежедневно — 2 ступень;
- симптомы ежедневно и есть ночные пробуждения 1 раз в неделю — 3 ступень;
- симптомы ежедневно, пробуждения чаще 2 раз в неделю, снижение легочной функции — 4 ступень;
- ступень 5 не является стартовой.

Степень тяжести не является стабильным показателем и изменяется под действием терапии. Оптимальным является определение степени тяжести заболевания до начала лечения по таблицам с показателями и корректирование дозы при дальнейшем наблюдении.

Принято разделять длинные и короткие шаги в базисной терапии астмы.

Длинный шаг терапии — назначение лекарственных препаратов на 2–3 месяца при условии неэффективности предыдущей ступени и правильной техники ингаляции и приверженности к лечению.

Короткий шаг терапии — временное увеличение объема или дозы препаратов на 1–2 недели во время вирусной инфекции или контакта с аллергеном.

Ежедневное регулирование — в эту группу можно отнести ежедневную коррекцию терапии (SMART, MART и т.п.), когда пациент помимо базисной терапии самостоятельно принимает необходимое количество доз по наличию симптомов. Режим зарегистрирован для комбинаций формотерол + ГКС (будесонид/беклометазон).

В 2019 году произошло крупное обновление рекомендаций, касающихся терапии БА. Наиболее значимыми нововведениями в алгоритме выбора препаратов и принципах их назначения является ряд моментов:

- отказ от использования бронхолитиков короткого действия для купирования приступов без сопутствующей терапии стероидами;
- назначение низких доз стероидов у пациентов с интермиттирующими симптомами, что снижает риск обострений;
- в качестве препарата выбора для купирования симптомов в большинстве случаев рекомендовано применение фиксированной комбинации формотерол+иГКС;
- в отношении количества обострений признается сопоставимая эффективность 2 подходов: постоянной терапии низкими дозами ГКС и терапии комбинацией формотерол+ГКС по требованию (на основании исследования SYGMA);
- рекомендовано применение комбинации ГКС+формотерол в качестве неотложной помощи уже с первой ступени терапии, если это разрешено по возрасту;
- вводится понятие коротких и длинных шагов терапии;
- при слабом ответе на терапию 1–2 ступени требуется удостовериться в правильной технике ингаляции и комплаенсе применения препаратов;
- на 3–4 ступени перед повышением доз требуется ревизия диагноза для исключения других причин кашля.

Терапия астмы у пациентов старше 12 лет

Для взрослых и подростков старше 12 лет алгоритм принятия решений по выбору препаратов выглядит следующим образом.

I ступень. Отсутствие постоянной базовой терапии: для пациентов без факторов риска и имеющих редкие симптомы менее чем 2 раза в месяц, а также в качестве профилактики бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой, рекомендовано применение формотерола + иГКС по потребности. В РФ ограниченное число препаратов имеют зарегистрированные показания для использования в качестве терапии по требованию базисной терапии: формотерол + будесонид в едином ингаляторе (с 12 лет — «Турбухалер» и «Рапихалер», с 18 лет — «Спиромакс»); формотерол + беклометазон в ДАИ с 18 лет.

В качестве альтернативы возможно применение салбутамола/фенотерола в свободной комбинации с ГКС, который необходимо принять как можно быстрее после КДБА, либо фиксированной комбинации салбутамола + беклометазон (ДАИ) по потребности. При наличии факторов риска тяжелых обострений, даже при отсутствии симптоматики, могут быть назначены низкие дозы иГКС ежедневно базисно.

Не рекомендовано: оральные β_2 -агонисты, теофиллины, салбутамола или формотерола, применяемые отдельно без стероидов.

II ступень. Применение ежедневных низких доз иГКС + КДБА по потребности (очень высокая степень доказательности, терапия выбора) или низкие дозы — формотерол + иГКС по потребности или перед физическим упражнением.

Альтернативная терапия — антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), которые менее эффективны, чем иГКС. Применение АЛТР рассматривается в случае развития побочных эффектов на ГКС, стероидофобии при сочетании с аллергическим ринитом (АР).

Для большинства пациентов 2 шаг терапии является основным, с него иницируется терапия БА. Шаг 2 следует выбирать при сезонных обострениях БА, завершая его через 4 недели после цветения причинного растения.

Не рекомендованы: теофиллины пролонгированного действия у детей (использование затруднено из-за необходимости мониторинга препарата в крови, отсутствие ретардных форм препаратов со стабильной фармакодинамикой). Кромоны не используются в течение последних лет по причине крайне низкой эффективности и низкой комплаентности — необходимо выполнять ингаляцию минимум 4 раза в течение суток.

III ступень. Предпочтительным является ежедневное применение комбинации низких доз иГКС + ДДБА (+ КДБА по требованию) или формотерол + иГКС в едином ингаляторе для купирования приступов и базисной терапии.

В качестве средства для купирования приступов формотерол + иГКС показал сходную эффективность в сравнении с применением КДБА, при большей стоимости комбинированного препарата.

Доступны комбинации: сальметерол + флутиказон (с 4 лет), формотерол + будесонид (с 6 лет), формотерол + беклометазон (с 18 лет), вилантерол + флутиказон (с 12 лет).

В качестве альтернативных вариантов рассматривается удвоение дозы иГКС (средние дозы) или добавление к низким дозам иГКС АЛТР. Однако данные комбинации показывают более низкую эффективность, чем комбинация иГКС + ДДБА.

IV ступень. Препаратами выбора являются низкие дозы иГКС + формотерол в режиме единого ингалятора (что ведет к автоматическому повышению дозы иГКС, т. к. пациент принимает препарат при частых симптомах) или средние дозы иГКС + ДДБА.

Альтернативная терапия: иГКС в высоких дозах (риск побочных эффектов) с добавлением АЛТР или тиотропия. В редких случаях у взрослых пациентов возможно назначение теофиллинов с замедленным высвобождением.

V ступень. Последняя ступень терапии включает в себя назначение системных препаратов + высокие дозы иГКС + ДДБА (сопряжено с повышением побочных эффектов) в течение 3–6 месяцев с перспективой снижения до средней дозы иГКС + ДДБА.

В качестве системной терапии рассматриваются низкие дозы оральных стероидов и биологическая терапия.

- Добавление моноклональных антител против цитокинов воспаления к базисной терапии БА: омализумаба и дупилумаба — при аллергическом или T_H2 -фенотипе БА; реслизумаба, бенрализумаба, меполизумаба — при эозинофильной форме БА.
- Низкие дозы оральных стероидов (дозы эквивалентные 7,5 мг/сут. преднизолона или менее).

К этому сочетанию препаратов могут добавляться в качестве постоянной терапии (но, как правило, эти этапы были пройдены ранее на 3–4 ступени):

- ингибиторы лейкотриенов;
- теофиллин с замедленным высвобождением;
- азитромицин — у пациентов с обострениями старше 18 лет назначается off-label, при обострениях, связанных с персистенцией инфекции, или

при сочетании БА с ХОБЛ. Применяют по 250 мг 3 раза в неделю длительно [19, 30].

Таблица 9. Ступени терапии у взрослых и подростков старше 12 лет (GINA 2019)

I ступень		II ступень		III ступень	IV ступень	V ступень
Формотерол + иГКС по требованию	иГКС в низкой дозе ежедневно; или формотерол + иГКС по требованию	ДДБА + ГКС в низкой дозе ежедневно	ДДБА + ГКС в средней дозе ежедневно	ДДБА + ГКС в средней дозе ежедневно	ДДБА + ГКС в средней/высокой дозе одновременно с — тиотропий; — анти-IgE; — анти-IL5/5 R; — анти-IL4 R	
<i>КДБА для купирования приступа (+ГКС как можно скорее)</i>	<i>АЛТР КДБА + иГКС (совместно)</i>	<i>Средние дозы иГКС; низкие дозы иГКС + АЛТР</i>	<i>Высокие дозы ГКС; одновременно с тиотропием или АЛТР</i>	<i>Низкие дозы оральных стероидов</i>		
Препараты неотложной терапии	Формотерол + ГКС в едином ингаляторе (по требованию) КДБА для купирования приступа (+ГКС как можно скорее)					

Примечания: препараты для рекомендуемой терапии выделены **жирным**, альтернативные — *курсивом*. Сокращения: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол); ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, сальметерол, вилантерол).

Следует избегать в назначениях пациентам оральных агонистов адренорецепторов, таких как сальбутамол, кленбутерол, эфедрин, из-за опасности токсического действия.

Терапия по требованию должна осуществляться по возможности комбинированными препаратами β_2 -агониста + ГКС. Применение терапии по требованию чаще чем 2–3 раза в неделю является основанием для пересмотра терапии, за исключением случаев применения указанного сочетания препаратов с целью профилактики бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой.

При удовлетворительном контроле заболевания и $\text{ОФВ}_1 > 70\%$ GINA рекомендует рассмотреть возможность АСИТ препаратом клещей домашней пыли. Мы рекомендуем рассматривать АСИТ в качестве дополнительного метода терапии во всех случаях сочетания БА и аллергического ринита, особенно у детей, если к этому нет дополнительных противопоказаний.

Терапия у детей 6–11 лет

Для пациентов 6–11 лет схема терапии имеет некоторые отличия: ГКС применяются в возрастных дозировках; комбинация формотерол + иГКС не показана для терапии в режиме одного ингалятора в виде «турбухалера» до 12 лет, «спиромакса» до 18 лет, согласно инструкции. Комбинация салбутамол + беклометазон и формотерол + беклометазон в одном дозированном ингаляторе не зарегистрирована для применения у детей. На всех этапах терапии в качестве средства для неотложной помощи короткодействующие β_2 -агонисты, вероятно, должны приниматься совместно с ГКС, так быстро, как это возможно. Излюбленная комбинация КДБА + иГКС в детском возрасте принимает вид либо свободной комбинации: салбутамол и иГКС в разных ингаляторах или в небулизированной форме — будесонид + фенотерол в возрастных дозировках.

Отдельное назначение салбутамола и фенотерола/ипратропиума, по-видимому, не имеет смысла при обструктивных процессах, связанных с аллергическими заболеваниями у детей.

Аллерген-иммунотерапия (АИТ) рекомендована при сочетании БА и аллергического ринита (аллергический фенотип) с 5 лет.

I ступень (6–11 лет). Отсутствие постоянной базовой терапии: для купирования редких приступов применяется сочетание КДБА + иГКС в свободной комбинации одновременно. Профилактика бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой проводится только КДБА.

II ступень (6–11 лет). Препаратами выбора являются иГКС, применяемые ежедневно в низких дозах. Альтернативная терапия — применение АЛТР, которые менее эффективны, чем иГКС, и назначаются в случае развития побочных эффектов на ГКС, присутствия у родителей пациентов кортикостероидофобии, и могут быть рассмотрены при сочетании БА с АР. Терапия иГКС + β -агонист по требованию рассматривается как альтернатива постоянному применению низких доз иГКС. Терапия по требованию немного менее эффективна, чем постоянное применение иГКС, но достоверно лучше по сравнению с монотерапией

КДБА по требованию. Терапевтические позиции, соответствующие второй ступени, — наиболее частые назначения при БА у детей, обеспечивающие удовлетворительный контроль заболевания в подавляющем большинстве наблюдений. Аналогично взрослым — низкие дозы иГКС рекомендованы для профилактики сезонных обострений. Терапия иГКС + КДБА по требованию может быть этапом постепенной отмены препарата после регулярного применения ГКС.

Следует отметить, что кромоны, кетотифен исключены как в любых комбинациях, так и в виде монотерапии.

III ступень. До перехода на 3 ступень рекомендуется проверить технику ингаляции и приверженность терапии.

Методом выбора является ежедневное применение средних доз иГКС или фиксированной комбинации низких доз иГКС + ДДБА (доступны формотерол + будесонид, сальметерол + флутиказон).

В качестве альтернативных вариантов рассматривается удвоенная доза иГКС (средние дозы) или добавление к низким дозам иГКС препаратов АЛТР. И все же эти комбинации показывают более низкую эффективность по сравнению с сочетанием иГКС + ДДБА.

IV ступень. Рекомендована ревизия диагноза, а также рассмотрение других причин кашля. Препараты выбора — средние дозы иГКС + бронхолитик длительного действия (ДДБА) + тиотропий или АЛТР.

V ступень. На последней ступени терапии рассматривается возможность терапии астмы с учетом фенотипа. Данная ступень включает в себя применение сочетания высоких доз иГКС + ДДБА (что сопряжено с повышением побочных эффектов) в течение 3–6 месяцев с перспективой снижения до средних доз иГКС + ДДБА. В качестве постоянной терапии добавляются:

- тиотропий,
- моноклональные антитела,
- системные стероиды.

С 6 лет разрешено применение омализумаба и меполизумаба, дупилумаб — с 12 лет, реслизумаб и бенрализумаб — с 18 лет (согласно инструкции, утвержденной в РФ).

Низкие дозы оральных стероидов применяются в случае рефрактерного течения заболевания ($\leq 7,5$ мг/сут. в пересчете на преднизолон). Из-за риска системного действия следует максимально отсрочить введение оральных ГКС, т. к. случаи тяжелой БА без ответа на иГКС исключительно редки.

Таблица 10. Ступени терапии у детей 6–11 лет (GINA 2019)

I ступень	II ступень	III ступень	IV ступень	V ступень
			ДДБА + ГКС в средней дозе ежедневно + ревизия диагноза	ДДБА + ГКС в средней/высокой дозе одновременно — тиотропий — анти-IgE
КДБА для купирования приступа (+ГКС как можно скорее)	АЛТР или КДБА + иГКС (совместно)	Низкие дозы иГКС + АЛТР	Высокие дозы ГКС; одновременно с тиотропием или АЛТР	Низкие дозы оральных стероидов
Препараты неотложной терапии	КДБА для купирования приступа (+ГКС как можно скорее)			
Аллерген специфическая терапия с 5 лет при аллергическом фенотипе				

Примечания: препараты для рекомендуемой терапии выделены жирным, альтернативные — курсивом. Сокращения: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол); ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, сальметерол, вилантерол).

Терапия у детей до 6 лет

Изолированная аллергическая БА до 4 лет встречается реже, чем в других возрастных группах. Чаще наблюдается смешанный фенотип заболевания, при котором триггерами выступают как аллергены, так и респираторные инфекции. Дети часто имеют выраженные обострения с применением системных ГКС и госпитализациями на фоне ОРВИ. В период ремиссии отмечается скудная симптоматика, что необходимо учитывать при назначении терапии, делая обязательный «короткий шаг» на одну ступень вверх на 1–2 недели, в случае госпитализации применение коротких курсов системных стероидов наиболее эффективно.

Дети до 4 лет имеют определенные особенности в назначении лекарственных препаратов: холиноблокаторы (тиотропий) и биологическая терапия не применяется в этом возрасте, не доступен формотерол, все порошковые ингаляторы.

Разрешенные иГКС до 6 лет — это будесонид в суспензии с 6-месячного возраста, флутиказон ДАИ с 1 года, беклометазон в ДАИ с 4 лет, сальметерол + флутиказон с 4-летнего возраста.

Теофиллины возможно применять с 3-летнего возраста при условии способности ребенка к проглатыванию неделимой таблетки (ретардная форма).

I ступень — применяют короткодействующие бронхолитики по потребности (сальбутамол, фенотерол) для детей с аллергической БА. GINA указывает на приоритет назначения КДБА из-за отсутствия доказательной базы, но по аналогии с более старшими возрастными группами мы рекомендуем небулизированный будесонид + сальбутамол/фенотерол (фенотерол + ипратропий) во всех случаях развития хрипов. Для детей с вирус-индуцированным фенотипом БА без симптомов вне ОРВИ необходимо рассмотреть вопрос о назначении высоких доз иГКС интермиттирующими курсами в период респираторной инфекции. Оральные бронходилататоры не рекомендуются к применению, т. к. имеют худший профиль безопасности по сравнению с ингаляционными КДБА.

II ступень — регулярное применение низких доз иГКС (по возрасту) в течение не менее 3 месяцев достоверно улучшает контроль БА. Часто это назначение очень эффективно как инициация противовоспалительного лечения и позволяет резко уменьшить количество обострений заболевания.

Использование ГКС только при обострениях (оральных стероидов или высоких доз иГКС) может быть рассмотрено в качестве альтернативного варианта, но регулярный прием более предпочтителен.

В качестве альтернативной терапии выступают АЛТР. Их регулярный прием способен уменьшить потребность в ГКС и количество обострений при учете возможных нервно-психических побочных действий.

III ступень — пересмотр диагноза и проверка техники ингаляции, а также использование спейсера. Терапией выбора являются средние дозы иГКС (удвоенные дозы II ступени) до 2 месяцев и КДБА по требованию (либо комбинация небулизированного будесонида и фенотерола).

Альтернативой является добавление АЛТР к низким дозам иГКС.

IV ступень — пересмотр диагноза с экспертом, выявление факторов риска.

Препарат выбора для данной ступени не установлен. Нет достоверных исследований, показывающих предпочтительную терапию у детей на последней ступени GINA. Ситуации неэффективности ГКС в терапии педиатрической астмы

крайне редки и либо связаны с коморбидной патологией, либо обусловлены постоянным контактом с аллергеном, поддерживающим воспаление.

В качестве равноценных назначений могут быть рассмотрены:

- увеличение дозы иГКС по сравнению с предыдущей ступенью на несколько недель (риск побочных эффектов);
- добавление АЛТР к терапии иГКС;
- в возрасте старше 4 лет возможно назначение комбинации сальметерол + флутиказон в виде ДАИ;
- назначение по показаниям коротких курсов низких доз пероральных стероидов;
- регулярное использование иГКС с добавлением высоких доз иГКС на период обострений, если обострения являются угрожающими;
- теофиллин с 3 лет (24 мг/кг/сут.≈100 мг/2 р./сут.) в неделимой таблетке (!), которую нельзя разжевывать и растворять в воде.

Таблица 11. Ступени терапии у детей до 6 лет (GINA 2019)

			IV ступень
I ступень	II ступень	III ступень	Удвоение дозы иГКС Средние дозы ГКС + АЛТР С 4 лет сальметерол + флутиказон в средней дозе Низкие дозы оральных стероидов + ревизия диагноза
	иГКС в низкой дозе ежедневно	Удвоение (средние) дозы иГКС	
КДБА для купирования приступа (+ ГКС как можно скорее)	АЛТР или интермиттирующий курс иГКС (на период обострения)	Низкие дозы иГКС + АЛТР + ревизия диагноза	
Препараты неотложной терапии	КДБА для купирования приступа (+ ГКС как можно скорее)		

Примечания: препараты для рекомендуемой терапии выделены **жирным**, альтернативные — *курсивом*. Сокращения: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол); ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, сальметерол, вилантерол).

Ступенчатая терапия БА предназначена для унификации подходов к терапии для того, чтобы любой врач мог принять наилучшее решение для пациента, но с учетом индивидуальных особенностей терапия может изменяться.

Общие правила для педиатрической практики: следует избегать слишком высоких доз ГКС из-за развития побочных эффектов, особенно в тех случаях, когда ребенок хорошо отвечает на терапию БА.

Чрезмерное затягивание начала регулярной терапии иГКС, увлечение АЛТР, кромонами и интермиттирующей терапией ведет к увеличению количеству обострений и частоты госпитализаций. Негативные воздействия на организм ребенка самого заболевания БА значительно сильнее снижают качество жизни ребенка и больше подавляют рост ребенка, чем терапия с использованием иГКС.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ УСТРОЙСТВА В ТЕРАПИИ АСТМЫ

Применение ингаляционных препаратов невозможно без использования средств доставки. Выбор оптимального пути введения лекарственного средства не менее важен, чем выбор самого препарата и его дозы. Предпочтение ингаляционного устройства зависит от способности пациента осуществлять дыхательный маневр, обеспечивающий поступление адекватной дозы препарата в легкие. На рынке представлено огромное количество разнообразных устройств, имеющих различные характеристики. В основном они создавались для взрослой практики и только позднее были адаптированы для детей. Проблемам выбора ингаляционного устройства мы считаем необходимым посвятить данный специальный раздел.

На упаковке с препаратом большинство производителей указывают номинальные разовые дозы. Полученная пациентом доза будет зависеть от точности дыхательного маневра, характеристик распыляемого вещества и дозирующего ингалятора.

Наиболее частая ситуация в реальной практике — необходимость пересчета эквивалентных доз при назначении будесонида после купирования обострения. Так, 1000 мкг будесонида в небулах соответствуют 400 мкг препарата, получаемого через порошковый ингалятор (по таблице GINA 2020), которые тоже, отметим, бывают очень разные. Дополнительно необходимо учитывать рекомендации производителя и способ введения препарата из-за возможной разницы

в терминологии: часть производителей указывают дозу лекарственного средства, содержащуюся в дозе ингалятора (в капсуле, блистере), другие — доставленную дозу (высвобождаемую из мундштука) при ингаляции. Количество препарата, выделяемого из устройства, различается для разных типов порошковых ингаляторов. Вышеупомянутый будесонид выпускается как дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) с разными свойствами и эффективностью — «Турбухалер», «Новолайзер», «Аэролайзер», «Изихейлер». Все устройства имеют разные характеристики использования и подходят не всем пациентам.

Все устройства для ингаляции предназначены для получения аэрозоля — мелких частиц вещества, взвешенных в газообразной среде. В зависимости от исходного субстрата аэрозоль может состоять из растворов жидкости или взвешенных твердых частиц в газе-носителе. Респирабельной признается фракция 1–5 мкм, которая способна осаждаться в бронхиальном дереве и вызывать терапевтический эффект. Частицы большего диаметра задерживаются в рото-глотке, проглатываются и вызывают побочные эффекты. Слишком мелкие частицы (<0,5 мкм) плохо осаждаются на бронхах, способны осаждаться в альвеолах и всасываться в кровоток, минуя стадию печеночного метаболизма.

Размер частиц зависит от характеристик ингаляционного устройства и варьируется достаточно сильно у разных производителей. В случае небулайзера размер сильно изменяется в зависимости от производителя, поэтому процент респирабельных частиц должен быть указан в инструкции в разделе технические характеристики устройства. Для дозированных аэрозолей респирабельная фракция более стабильная, т. к. газ-носитель выходит из баллончика с постоянной скоростью, а в порошковых ингаляторах скорость может изменяться в зависимости от активности вдоха пациента.

При использовании большинства устройств для базисной терапии пациент выступает в активной роли. От правильности его дыхательного маневра зависит, какая доза будет доставлена в легкие, поэтому при выборе устройства необходимо иметь представление, для какой скорости и продолжительности вдоха оно рассчитано.

От способа введения зависит доставленная доза, эффективность лечения и количество побочных эффектов препарата. Для врача, не назначающего постоянно ингаляционные препараты, дозирование лекарственных средств при ингаляционном пути введения представляет определенную сложность. Необходимо оценивать эквивалентность дозы как для разных препаратов, так и для разных

средств доставки. При обсуждении ингаляторов мы будем стараться приводить максимальные значения респираторной фракции и легочной экспозиции, заявленные производителем и приведенные в инструкции к препаратам. Эти значения получены в идеальных лабораторных условиях на макете при скорости потока около 30 л/мин. Закономерно, что при нарушении техники ингаляции и доля респираторных частиц, попадающих в легкие, критически снижается. Все ингаляционные устройства имеют разные требования к скорости выдоха и дыхательному маневру. Эта информация принципиальна и будет выделена в каждом разделе особо.

Все устройства для ингаляционного применения можно условно разделить на несколько групп.

Активные распылители

К первой группе относятся активные устройства, в которых поток создается с помощью внешней силы. Для использования в настоящее время доступны:

Небулайзеры (от *лат.* nebula — туман) — ингаляторы с мелкодисперсным распылением лекарственного вещества обычно с помощью вибрации.

Дозированные аэрозольные ингаляторы — распыление суспензии или раствора происходит под действием газа пропеллента, который с высокой скоростью под давлением 3–5 атмосфер вытесняется из баллончика.

Респимат — система механического распыления аэрозоля с помощью пружинного механизма.

Рассмотрим каждую из групп отдельно в соответствии с требованиями реальной клинической практики.

Небулайзеры

Получение стабильного потока с прогнозируемой респираторной фракцией — задача любого распылителя. В разных типах устройств это достигается с помощью разных методов. Под небулайзером понимают традиционно устройство, распыляющее пар (от *лат.* nebula — туман) и получающее внешнее электрическое питание для создания аэрозоля.

Очевидным недостатком бытового небулайзера является его полуоткрытый контур. В большинстве бытовых приборов происходит непрерывная подача препарата, активный вдох происходит из камеры устройства, выдох осуществляется через маску или загубник в окружающую среду. На выдохе и частично

на вдохе через воздухозаборные отверстия происходят постоянные потери вещества. Несмотря на высокую респираторную фракцию (около 70%), из-за потерь эффективная доза крайне мала и составляет 25–30% от выпущенной из небулайзера.

В условиях эпидемии COVID-19 и инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, эксперты GINA рекомендуют ограничить использование небулайзеров из-за высокой вероятности распыления аэрозоля в окружающую среду. Небулайзеры не соответствуют принципам эпидемиологической безопасности и могут способствовать распространению инфекции. Рекомендовано использовать спейсеры во всех возможных случаях, однако в некоторых группах пациентов применение небулайзеров может быть оправдано.

Небулайзеры имеют преимущества при использовании в приступный период у пациентов с низкой скоростью вдоха. Дети и ослабленные пациенты не способны долго выполнять ритмичные глубокие дыхательные маневры, необходимые для полноценного проникновения препарата в апикальные и базальные сегменты легкого, поэтому высокопроизводительные аппараты имеют преимущества перед порошковыми ингаляторами и дозированными аэрозолями.

Преимуществами небулайзера являются прогнозируемая скорость (производительность) ингаляции и величина вдыхаемых частиц — ингалируемой фракции. Частицы различного диаметра преимущественно осаждаются в разных отделах дыхательной системы. Небулайзеры часто также содержат насадки, позволяющие изменять диаметр частиц при распылении. В зависимости от цели терапии существуют предпочтительные свойства для аэрозоля: частицы >10 мкм преимущественно действуют в носу, глотке, гортани; частицы 10–7 мкм — в крупных бронхах и трахее и 2–5 мкм — то есть респираторная фракция — достигает мелких бронхов. Частицы меньшего размера (0,5–1 мкм) способны частично достигать альвеол и осаждаются в них, увеличивая риск системного действия препарата, и одновременно другая часть (<0,5 мкм) покидает легкие с выдыхаемым воздухом и не оказывает должного лечебного действия на бронхиальное дерево. Технические особенности каждого устройства отражены в инструкции: указывается доля респираторной фракции в производимом аэрозоле и производительность устройства (способность распылять объем аэрозоля в единицу времени).

К недостаткам системы относят повышенный уровень шума, большой вес аппарата, сложность его транспортировки и зависимость от сети электропитания. Необходимо иметь в наличии несколько препаратов (бронхолитик, иГКС,

разводящая жидкость) и возможность готовить рабочий раствор. Все это может ограничивать применение аппарата вне дома. Кроме вышеуказанных факторов, понятие «бремя астмы» подразумевает еще и экономическую составляющую терапии. Стоимость небулайзера должна быть учтена при составлении рекомендаций. Препараты, предназначенные для использования в небулайзерах в пересчете на одну дозу, имеют более высокую цену в сравнении с любыми остальными средствами доставки.

Актуальные типы устройств делятся в зависимости от способа распыления: паровые, ультразвуковые, компрессорные, mesh.

Паровые ингаляторы

Первоначально были изобретены паровые ингаляторы — препарат распыляется вместе с паром, получаемым при нагревании жидкости-носителя (обычно вода). У пациентов с БА и обструктивными синдромами данный вид устройств не получил широкого применения из-за вероятности разрушения лекарственных препаратов при нагревании и усилении отека слизистой оболочки дыхательных путей. Размер частиц при использовании парового способа распыления составляет >10 мкм. Паровые ингаляторы воздействуют преимущественно на верхние дыхательные пути и ранее применялись для ингаляций маслянистых растворов и отваров трав, что является неприемлемым при БА вследствие возможных перекрестных аллергических реакций с пыльцой растений. Масляные ингаляции способствуют растворению сурфактанта альвеол и повышают вероятность образования вторичной пневмонии, поэтому не применяются для лечения нижних дыхательных путей. В настоящее время не существует лекарственных средств на масляной основе для терапии бронхиальной астмы, требующих ингаляционного введения. Вышеперечисленное делает паровые ингаляторы неприменимыми в терапии БА.

Ультразвуковые ингаляторы

Ультразвуковые небулайзеры (ultrasonic nebulizer) — активные устройства, где распыление лекарственного препарата осуществляется с помощью высокочастотных колебаний (1–3 МГц) пьезоэлектрического элемента. Ультразвуковые ингаляторы делятся по объему распыляемого раствора на две принципиально отличающиеся по назначению группы. Аппараты, предназначенные для распыления больших объемов, необходимы для ингаляционного введения

гипертонических растворов и экспирации мокроты. Эти аппараты достаточно производительны, но имеют ограниченный срок службы из-за особенностей конструкции распылителя и позволяют распылять только водные растворы. Современные УЗ-ингаляторы, типа Вулкан-1, способны распылять водный раствор со скоростью 3 мл/мин, имеет стакан объемом 40 мл и способен работать 6 часов непрерывно. Существуют приборы имеющие объем стакана до 150 мл и скорость распыления до 6 мл/мин. Респирабельная фракция (<5 мкм) составляет не менее 80% от общего объема. Мощные устройства подобного типа могут быть использованы для групповой терапии в климатических камерах и кабинетах физиотерапии. При распылении небольших объемов лекарственного препарата (2–4 мл и менее) в устройствах со стаканом ≈40 мл неизбежно возникнут сложности из-за потери дозы вследствие «мертвого объема» — нераспыляемого остаточного количества жидкости, после которого не происходит качественного образования аэрозоля. Для мощных больших УЗ-небулайзеров необходимо большое количество растворителя, что де-факто делает невозможным применение в них лекарственных препаратов в подавляющем большинстве клинических ситуаций особенно в детской практике.

Суспензированные препараты ингаляционных стероидов (будесонид, беклометазон) не могут быть использованы в приборах этого типа, что существенно ограничивает терапевтическую тактику. Небулайзеры с высоким остаточным («мертвым») объемом требуют большей дозы препарата и более длительной времени на одну ингаляцию, что неудобно при лечении детей. Бытовые УЗ-небулайзеры относительно недороги — 50–100€, профессиональные модели для ЛПУ могут стоить до 1000€.

Компрессорные небулайзеры

Компрессорные небулайзеры (*англ.* jet-nebulizer) — распыляют все виды лекарственных средств, включая суспензии, за счет подачи мощной струи воздуха, забираемого через фильтры и подаваемого по трубке в стакан через небольшое отверстие в распылителе. Традиционно используется энергия сжатого воздуха, производимого компрессором из атмосферы или из баллонов с газовой смесью (профессиональные модели). Существуют модификации с постоянной и прерывистой подачей струи газа. Относительно большие шумность и размер прибора (0,5–3 кг) компенсируются надежностью и производительностью аппарата, срок службы составляет 5–7 лет. Компрессорные ингаляторы обычно

обладают объемом стакана до 10 мл с минимальным объемом 0,5–1,0 мл. Скорость распыления в зависимости от размера и мощности компрессора составляет 0,2–0,5 мл/мин, что значительно меньше, чем в УЗ-устройствах. В брендовых моделях респираторная фракция достигает 70% и в некоторых моделях может регулироваться по диаметру частиц по необходимости. Несомненными преимуществами является способность распылять суспензии. Широко используемая в практике лечения обструктивного синдрома суспензия будесонида (Пульмикорт) и беклометазон (Кленил УДВ) требуют только компрессорного пути введения. К суспензиям, применяемым в пульмонологии и требующим компрессорного распыления, относят растворы антибиотиков и муколитиков для ингаляционного введения (ацитилцистеин + тиамфеникол), ферменты (дорназа-α). Одновременно у компрессорных устройств сохраняется способность распылять водные растворы, пусть и с меньшей скоростью, что делает их универсальными для повседневного применения. Относительным недостатком компрессорной системы является высокая потребляемая мощность для работы компрессора, что требует сетевого питания и ограничивает мобильность модели. Для ослабленных пациентов и с целью уменьшения потерь препарата есть модели с синхронизацией с дыханием либо снабженные ручным клапаном, что уменьшает потери лекарственного препарата из камеры при выдохе.

На момент написания работы стоимость бытового компрессорного небулайзера составляет 50–100 €, полупрофессиональные модели доступны от 150–200 €. Существуют аппараты с возможностью подключения к системе искусственной вентиляции легких, способные в качестве носителя использовать гелиево-кислородную смесь [31, 32].

Mesh-небулайзеры

Mesh (*англ.* «решетка») — относительно новый тип активных ингаляционных устройств, сочетающий в себе высокую скорость распыления различных веществ, низкий уровень шума, портативность и энергоэффективность. Принцип действия, подобно ультразвуковым небулайзерам, основан на колебаниях пьезоэлемента или мембраны. В отличие от ультразвуковых моделей измельчение суспензий происходит механическим путем проникновения раствора через мембрану, состоящую из 4–6 тыс. отверстий. Это позволяет уменьшить остаточный объем камеры до 0,15 мл, сохранить высокую скорость распыления суспензий и работать от аккумулятора. Конструктивные особенности разных моделей могут

отличаться значительно: есть аппараты, способные работать горизонтально в положении лежа, оснащаться маской или мундштуком, способностью синхронизироваться с дыханием и т. д. Применение mesh-небулайзеров может стать толчком в разработке новых лекарственных препаратов требующих ингаляционных средств доставки для пациентов с хроническими заболеваниями легких. Некоторые производители относят mesh-модели к ультразвуковым устройствам, другие к электронно-сетчатым. Mesh-устройства менее долговечны, чем компрессорные и сложны для очистки [33]. Стоимость mesh-систем выше, чем других небулайзеров, и составляет 100–200 € за бытовые модели.

Общие принципы ингаляционной терапии при использовании небулайзера

Использование лекарственных препаратов в зависимости от типа распыления устройства: УЗ — только водные растворы, компрессорные и mesh-системы распыляют любые жидкости. Практический пример: препарат ипратропия бромид + фенотерола водный раствор может быть распылен всеми типами устройств, а суспензия будесонида только компрессорным или mesh-небулайзером.

Выбор объема препарата для ингаляции зависит от технических свойств резервуара небулайзера, должен учитываться остаточный объем, при котором не происходит качественного распыления. В случае необходимости введения лекарственного средства в малом количестве необходимый объем восполняют растворителем, указанным в инструкции к препарату. При использовании достаточного объема растворитель не нужен. Например, при ингаляции 5–10 кап. раствора фенотерола в небулайзере с остаточным объемом 0,5 мл целесообразно использовать не менее 2 мл растворителя (физ. раствор). Будесонида суспензия имеет дозировку 250 мкг/мл или 500 мкг/мл, т. е. в случае необходимости применения будесонида в разовой дозе 500 мкг целесообразно взять 2 мл суспензии 250 мкг/мл или 1 мл суспензии 500 мкг/мл + 1 мл 0,9% NaCl. В первом случае растворитель не требуется, т. к. объем достаточный для распыления в большинстве устройств.

Смешивание растворов лекарств в стакане небулайзера возможно, но осуществляется в соответствии с инструкциями ко всем применяемым препаратам.

Использование растворов, не предназначенных для ингаляционного введения, не допускается из-за невозможности предсказать возможные побочные эффекты. Гипертонические растворы способствуют интенсивному отделению

мокроты, но могут вызвать бронхоспазм у детей с гиперреактивностью легких. Использование натуральных растворов солей (минеральной воды) даже с известной осмолярностью затруднено по подобным причинам.

Дыхательный маневр при использовании небулайзера заключается в медленном, спокойном глубоком дыхании через рот (в случае терапии легочного заболевания), с периодическими физиологическими глубокими вдохами и выдохами. Скорость вдоха может быть очень низкой — менее 30 л/мин.

Дозированные аэрозольные ингаляторы

Исторически первый индивидуальный способ доставки ингаляционного препарата, разработанный по аналогии с косметическими аэрозолями во второй половине XX века. Первоначально в качестве газа-носителя выступали фреоны. Недостатками фреоновых ДАИ была очень высокая скорость потока при выходе из сопла, что приводило к чрезвычайно высокой орофарингеальной экспозиции препарата (до 90%) и требовало повышения количества ГКС в дозе препарата. Дополнительные сложности возникали у пациентов с гиперреактивностью бронхов из-за частого развития кашля при ингаляции. Низкая температура фреона при попадании на стенку глотки способствовала охлаждению слизистой и возникновению рефлекторного бронхоспазма и кашля. С 2010 года фреон не используется в качестве носителя в медицинских аэрозолях. Современные ДАИ используют безфреоновую основу — гидрофлоракан, ГФА, или его аналоги, что позволило не только выполнить рекомендации по защите озонового слоя, но и снизить скорость потока газа в 2 раза и уменьшить охлаждающий эффект на стенку глотки. Легочная экспозиция в современных ДАИ возросла до 25%.

В современных аэрозолях со сжатым газом физический феномен распыления пропеллента через узкое сопло (0,15–0,6 мм) приводит к начальной высокой скорости газа 30–40 м/с и времени освобождения дозы равной 0,1–0,2 секунды. Вследствие этого феномена для всех ДАИ осаждение препарата в глотке и полости рта остается очень высоким и составляет 50–80% дозы, выпущенной из баллончика. Это влияет на частоту развития местных реакций, кандидозов и осиплости голоса при регулярном использовании. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов рекомендуется полоскание рта и глотки водой после ингаляции.

Огромной проблемой при использовании ДАИ остается неправильная техника ингаляций. ДАИ требует синхронизации вдоха и нажатия на клапан, что

проблематично для большинства взрослых пациентов, не говоря о детях. По разным данным, до 80% пациентов совершают ошибки разной степени значимости при использовании ДАИ. Ребенку младшего возраста затруднительно использовать аэрозоль из-за необходимости синхронизации вдоха и нажатия на клапан. Использование систем, имитирующих объем ротовой полости и снижающих скорость потока, является надежным способом снижения побочных эффектов и повышение легочной экспозиции препарата. Широкое распространение получило устройство под названием «спейсер», представляющее собой объемную камеру с мундштуком и клапаном, куда производится распыление аэрозоля. Спейсер гасит энергию газа, препятствует турбулентному движению частиц препарата, с помощью клапана препятствует потере лекарства в окружающую среду. Крупные части могут осаждаться под действием механических сил, респираторная фракция остается взвешенной в объеме камеры в течение нескольких секунд. Это позволяет отказаться от синхронизации вдоха и нажатия на клапан, существенно уменьшив количество ошибок при использовании ДАИ. Применение спейсера повышает легочную экспозицию препарата примерно до 40%, респираторная фракция повышается до 30–40%. Спейсер с маской позволяет использовать лекарственный препарат у младенцев с года со сходной эффективностью по сравнению с небулайзерной терапией. Различные модели спейсеров обладают неодинаковой эффективностью, в основном оптимальный объем камеры должен быть около 350 мл, с длиной спейсера 23–25 см [34].

Альтернативой спейсеру служит оригинальная система — ДАИ, активируемый вдохом. В компактном корпусе собран ДАИ и рычажно-клапанный механизм, отмеряющий одну дозу после открытия крышки (рычаг) и вдоха. Оригинальная система позволяет значительно снизить количество этапов при выполнении маневра, тем самым уменьшая количество ошибок. Легочная экспозиция при использовании системы «Easybreath (Легкое дыхание)» возрастает почти вдвое по сравнению с обычным ДАИ до 56% (согласно инструкции), что является очень хорошим показателем среди любых систем доставки. Системы ДАИ, активируемые вдохом компактнее, чем системы со спейсером, требуют низкой скорости потока вдыхаемого воздуха и могут применяться у детей с 4 лет.

Респимат

Система «Респимат», строго говоря, не относится к ДАИ. Респимат — это ингалятор нового поколения, принцип действия основан на проталкивании оче-

редной дозы препарата через узкое сопло с помощью механической пружины. Пружина создает давление 150 атмосфер, диаметр сопла минимальный среди всех ингаляционных устройств — 0,0008 мм. Скорость выхода препарата по сравнению с ДАИ снижается в десятки раз и составляет 0,8 м/с. Отсутствие газа пропеллента и механическое сокращение пружины позволяют увеличить время выхода препарата до 1,5 с. Респимат производит частицы 3–4 мкм, что в совокупности повышает легочную экспозицию препарата до 60–70%. Переход с устройства «Хендихалер» (ДПИ) на Респимат позволил снизить разовую дозу препарата тиотропия с 22 до 5 мкг при возросшей эффективности только за счет современного средства доставки. Для терапии астмы зарегистрирован 1 препарат — тиотропия бромид, показанный при среднетяжелой БА у детей старше 6 лет, как добавление к стандартной терапии иГКС и/или ДДБА [35].

Принципы ингаляции через ДАИ основаны на понимании физических свойств ингалятора. В лекциях и обучающих материалах для врачей мы целенаправленно опускаем шаги типа «открыть крышку и закрыть колпачок», подразумевая, что запоминать необходимо ключевые моменты техники, а врач и пациент в состоянии самостоятельно ознакомиться с инструкцией.

1. Перевернуть баллончик вверх дном и взболтать — большинство препаратов представляют собой суспензии — взвесь твердых частиц в жидкости, поэтому необходимо гомогенизировать содержимое около клапана.
2. Глубоко и спокойно выдохнуть, выпуская воздух из легких, тем самым увеличивая физиологическую жизненную емкость легких и уменьшая остаточные объемы, что повышает легочную экспозицию препарата.
3. Начать делать медленный и спокойный глубокий вдох. Целью является создание постоянного ламинарного потока воздуха, куда распыляется пропеллент.
4. На 1–2 с вдоха осуществить нажатие на дно баллончика, не прерывая дыхания (уменьшение орофарингеальной экспозиции препарата).
5. Продолжить максимальный вдох и задержать дыхание на 5–10 с на высоте вдоха, тем самым добиваясь осаждения препарата в нижних дыхательных путях.
6. Осуществить выдох через рот, освобождая дыхательные пути от остатков препарата.

При необходимости приема 2 доз повторяют полный цикл дыхательного маневра. Категорически запрещено делать два нажатия одновременно за один вдох. Существует мнение, что предпочтительнее разбивать дозу препарата на 2 инга-

ляции через ДАИ, т. е. при необходимости приема 200 мкг беклометазона целесообразно назначить 2 вдоха по 100 мкг, чем однократно 250 мкг, потому что при ошибке в дыхательном маневре пациент сразу не получит всю дозу. При разделении дозы на несколько приемов даже при нестабильном выполнении ингаляции (ошибках) суточная доза будет получена с большей вероятностью. После любой ингаляции рекомендуется полоскание полости рта и глотки водой для уменьшения побочных эффектов стероидов.

При использовании спейсера 1, 2 шага остаются неизменными, на 3 шаге предварительный выпуск одной (!) дозы осуществляется в камеру спейсера, после чего пациент через мундштук устройства выполняет глубокий, но медленный вдох. Дети раннего возраста могут выполнять 2–3 вдоха, при условии, что устройство оснащено клапаном. Далее маневр аналогичный применению ДАИ.

При использовании системы «Легкое дыхание» необходимо открыть крышку устройства, глубоко выдохнуть и выполнить медленный глубокий вдох через устройство. Задержать дыхание на 10 с. Закрыть крышку. В случае необходимости приема более чем одной дозы повторить маневр через 1 минуту из-за технических особенностей ингалятора.

Принцип ингаляции с помощью устройства «Респимат» принципиально не отличается от ДАИ. После установки картриджа с раствором тиотропия согласно инструкции, для ингаляции необходимо взвести пружину, путем поворота прозрачной гильзы, затем открыть крышку и выполняя маневр глубокого вдоха нажать на кнопку выпуска аэрозоля, не прерывая дыхательного маневра. Задержать дыхание на 10 с и затем медленно выдохнуть.

Дыхательный маневр при использовании активных ингаляторов (дозированного аэрозольного ингалятора/спейсера/респимата) заключается в выполнении медленного, максимально глубокого однократного вдоха с последующей задержкой дыхания на 5–10 с. Скорость вдоха может быть низкой — 30 л/мин.

Порошковые ингаляторы

Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) относятся к пассивным устройствам ингаляционной терапии. Лекарственный препарат в ДПИ адсорбирован на сухом носителе, в качестве которого обычно используется порошок лактозы. Основная особенность данного вида устройств заключается в их многообразии и различной конструкции. Общей чертой, как видно из названия, явля-

ется механическое разрушение порошка в ингаляторе до респирабельных размеров (≈ 5 мкм) и обеспечение активного вдыхания препарата.

Активной движущей силой выступает воздушный поток, создаваемый самостоятельно пациентом при произвольном вдохе. Порошок пассивно подхватывается из резервуара ингалятора и измельчается потоком воздуха, а затем вдыхается больным. Из-за сложности и постоянного усовершенствования конструкции распылителя респирабельная фракция во многих ингаляторах может существенно отличаться в разных версиях устройства, при сохранении клинической эффективности во всех поколениях [36]. Более того при разной скорости вдоха через ДПИ измельчение порошка происходит с разной силой, что существенно влияет на итоговый результат. Принципиальными отличиями в конструкции ДПИ являются механизм подачи порошка в камеру.

Монодозовые — препарат заключен в капсулу, которая помещается в контейнер пациентом при каждой ингаляции.

Многодозовые контейнерные — порошок с препаратом содержится в резервуаре в одном корпусе с ингалятором. Часто является неразборным и снабжен счетчиком доз. Пациент обычно поворачивает корпус или нажимает на кнопку, после чего отмеренная доза поступает в камеру. После активного вдоха атмосферный воздух подхватывает и измельчает порошок, который затем поступает в дыхательные пути пациента.

Многодозовые блистерные — хранение лекарственного вещества осуществляется в одном корпусе с мундштуком в виде блистера — ленты с порошкообразным препаратом. При повороте рычага индивидуальная доза поступает в резервуар — камеру и пассивно распыляется при вдохе.

Основными свойствами ДПИ являются внутреннее сопротивление и в реальной практике минимальная скорость вдоха, необходимая для ингаляции. В нашей работе мы ниже рассмотрим основные варианты средств доставки, используемые у детей.

Монодозовые дозированные порошковые ингаляторы имеют примерно одинаковое устройство, но отличаются предпочтительными скоростями вдоха и производимой респирабельной фракцией. К монодозовым системам доставки, применяемым у детей в нашей стране, относят «Аэролайзер», «Хендихалер», «Циклохалер».

Все эти устройства представляют собой закрывающуюся камеру с измельчителем и мундштуком. Самостоятельно пациентом в ингалятор вкладывается

капсула с одной разовой дозой из блистера, идущего в комплекте. Далее с помощью механических кнопок оболочка вскрывается внутри камеры и при интенсивном вдохе воздушные потоки подхватывают порошок из капсулы. Препарат, адсорбированный на кристаллах лактозы или другого сухого носителя (манитол, стеарат магния), проходит через решетку, где происходит разрушение кристалла и образование респирабельных частиц.

Для ДПИ характерно наличие внутреннего сопротивления ингалятора, чем оно выше, тем более затруднено распыление порошка и необходим больший объем и интенсивность вдоха для качественного проникновения препарата в легкие. К сожалению, многие производители не указывают легочную экспозицию и рекомендуемые скорости вдоха в инструкциях. В сравнительных исследованиях в зависимости от популяции и методик изучения потока данные отличаются весьма значительно.

В исследованиях *in vitro*, по данным, приведенным de Boer (2017), примерные значения выделенной дозы из ингалятора различались у разных устройств. Все монодозовые ДПИ, применяемые в настоящее время, обеспечивали доставку около 20% от дозы в капсуле. Единственным исключением, стал ингалятор «Бризхалер», которые смог доставить немногим более трети от заявленной дозы [37].

Монодозовые порошковые ингаляторы («Аэролайзер», «Хендихалер»)

Монодозовые ДПИ относятся к устройствам с низким собственным внутренним сопротивлением и требуют сильного продолжительного вдоха. Считается, что для опорожнения капсулы необходим вдох длительностью около 4 с. Для ДПИ «Аэролайзер» (формоторол + будесонид, с 6 лет) необходимая скорость вдоха составляет около 60–90 л/мин и объем около 4 л. Дети и пациенты в состоянии обструкции не всегда способны выполнить адекватное усилие. В идеальных условиях доля респирабельных частиц составляет около 26%. При уменьшении скорости выдоха пропорционально уменьшается респирабельная фракция из-за недостаточного разрушения кристаллов с адсорбированным препаратом, соответственно пациент получает недостаточное количество препарата [38]. Новый монодозовый ДПИ («Бризхалер») лишен этого недостатка, респирабельная фракция не зависит от скорости вдоха, вдвое превышает показатели «Аэролайзера» и составляет до 46%, легочная диспозиция достигает 31% [38, 39]. «Бризхалер» используется для доставки гликопирония бромид (M-холиноблокатора длитель-

ного действия) и/или индакатерола (ДДБА), которые пока не зарегистрированы для лечения у бронхообструктивного синдрома у детей.

Преимуществами капсульных систем доставки является простой аудиовизуальный контроль: пациент слышит вращение капсулы при вдохе, видит пустую капсулу в результате ингаляции, чувствует сладкий вкус лактозы при попадании препарата в ротовую полость. Создается эффект вовлеченности в процесс лечения. Контроль оставшихся доз не представляет трудности — оставшиеся капсулы легко поддаются подсчету в коробке. За счет герметично закрытого блистера и простого устройства для ингаляций препарат может быть использован в условиях повышенной влажности. При случайном попадании влаги внутрь ингалятора достаточно высушить его в открытом состоянии и заменить капсулу. Раздельный выпуск иГКС и ДДБА в разных капсулах позволяет гибко дозировать дозу в случае необходимости, особенно при склонности пациента к тахикардии или необходимости увеличить дозу стероида без увеличения бронхолитика. У всех β -агонистов существует способность влиять на длину интервала QT, что должно учитываться при назначении бронхолитической терапии и у пациентов, принимающих препараты, воздействующие на проводимость. Метаанализы исследований показывают в общем высокую безопасность этих препаратов в популяции [40, 41].

Например, пациент с базисной терапией формотерол 12 мкг + будесонид 200 мкг 2 р./сут., имеет контролируемое течение БА. При контакте с аллергеном или интеркуррентном заболевании без снижения ОФВ₁ доза иГКС может быть профилактически увеличена в 2–4 раза для подавления активирующегося иммунного воспаления. Пациент без добавления нового ингаляционного устройства может принимать 12 мкг формотерола в обычном режиме и произвольное количество капсул будесонида на острый период заболевания.

Недостатки. Применение капсул сопряжено с множеством дополнительных действий по подготовке устройства к работе, извлечению капсулы из блистера и т. д. При неверном прокалывании капсулы могут предъявляться жалобы на вдыхание частиц корпуса желатиновой оболочки. В случае комбинированных лекарственных препаратов количество шагов увеличивается пропорционально числу капсул, вдыхаемых больным за один прием. Не исключен вариант, когда пациенты специально или намеренно могут пропускать прием некоторых капсул, особенно в случаях стероидофобии. Часто в состав порошков для ингаляций входит формотерол, который обладает быстрым бронхорасширяющим действием.

Монодозовые ингаляторы не очень удобны для экстренного введения формотерола при бронхоспазме, т. к. из-за внутреннего сопротивления требуют высокой скорости вдоха и его продолжительности до 4 с. Кроме того, отдельное хранение доз требует от пациента иметь с собой не только ингалятор, но и 2 вида блистеров с капсулами, что не удобно в реальной практике.

В последние годы с тенденцией на импортозамещение появилось большое количество генерических форм будесонида с формотеролом, использующих принципиально неотличающиеся от «Аэролайзера» и «Хендихалера» монодозовые капсульные ДПИ. Эти устройства содержат одинаковые с «Аэролайзером» дозы 200 и 400 мкг будесонида и, видимо, имеют сходные характеристики в отношении экспозиционных легочных доз.

Многодозовые порошковые ингаляторы («Дискус», «Эллипта», «Турбухалер», «Изихейлер»)

Многодозовые ДПИ появились как средства доставки и явились логическим продолжением эволюции ДПИ. Часть компаний пошла по пути изготовления блистерных систем хранения, когда каждая доза индивидуально упакована на ленте, но собрана в едином корпусе ингалятора. К устройствам подобного рода относятся системы «Мультидиск» (за рубежом — «Дискус») и «Эллипта».

Подобные системы имеют средне-низкое внутреннее сопротивление и поток частиц в них незначительно зависит от скорости вдоха. «Эллипта» имеет более совершенную систему образования респираторных частиц, чем ингалятор предыдущего поколения — «Дискус». Доля респираторной фракции достигает 30–36% для «Эллипты» и 20–25% для «Мультидиска» [34]. В условиях *in vitro* доля препарата, которая способна достигнуть нижних дыхательных путей для блистерного ингалятора «Эллипта» немного превышает 20%. Преимуществами блистерных систем является удобство применения и мобильность — препарат собран в едином корпусе, доза менее зависит от скорости вдоха. Блистерная система хранения обеспечивает высокую защиту от влаги и точность дозирования, подобную капсулам для монодозовых устройств. Обе модификации «Дискуса» снабжены счетчиком доз и просты в применении.

В РФ в виде дисковых ингаляторов выпускаются комбинированные препараты ДДБА + иГКС: сальметерол + флутиказон (50+100, 50+250, 50+500) и вилантерол + флутиказон (22+92, 22+184), разрешенные к применению у детей с 4 и 12 лет соответственно.

Резервуарные многодозовые ингаляторы построены на ином принципе: препарат забирается дозирующим устройством из резервуара, где хранится весь объем порошка. Затем он помещается в камеру и после вдоха проходит через узкие спиральные каналы ингалятора, где расщепляется до респирабельной фракции и вдыхается пациентом. Преимуществами ДПИ резервуарного типа являются компактность и портативность: вся месячная доза помещена в корпус ингалятора. Многие устройства содержат до 200 доз препарата, что обеспечивает приверженность к курсовому приему препарата. Часто устройство содержит комбинацию ДДБА и ГКС в 1 вдыхаемой дозе, что дает возможность повышения комплаентности за счет уменьшения количества приемов препарата. ДПИ формотерол + будесонид может использоваться в режиме единого ингалятора «Турбухалер» базисно и по требованию, т. к. характеризуется высоким внутренним сопротивлением. Все ингаляционные ДПИ-устройства имеют сравнимые или более высокие показатели доставленной дозы, составляющие от 20–40% от заявленной на упаковке, по сравнению с ДАИ (до 25% без спейсера).

Недостатками резервуарных устройств является сложность производства и высокая цена устройства. Резервуарные ингаляторы в условиях повышенной влажности могут допустить изменение свойств порошка препарата, потенциально возможно изменение отмерянной дозы. Для предотвращения некоторые производители комплектуют устройства осушителями. К недостаткам следует отнести большое многообразие устройств и периодически изменяющиеся конструктивные особенности ингалятора. У пациента отсутствует единый опыт применения устройства, некоторые ДПИ необходимо поворачивать один раз — «Твистхейлер», другие два раза в противоположные стороны — «Турбухалер». «Новолайзер» имеет кнопку для нажатия, в «Изихейлере» нажатие осуществляется путем смещения корпуса относительно мундштука.

Почти все эти устройства имеют сложное строение и постоянно усовершенствуются. Популярный ингалятор «Турбухалер» выпускается под единым названием несколько десятилетий, хотя в его конструкции происходили изменения, которые влияли на доставленную дозу препарата. «Турбухалер» последнего поколения (М3) в условиях *in vitro* доставляет в дыхательные пути более 40% от заявленной на упаковке дозы препарата. Это гораздо больше, чем более ранние модели М2, в которых доставленная доза едва превышала 30%. К сожалению, в инструкции к «Турбухалеру» не отражена информация о поколении технического устройства. В актуальной инструкции к препарату «Пульмикорт

турбухалер» легочная диспозиция составляет 25–35%, для «Симбикорт» — 32–44% от заявленной дозы. В лабораторных исследованиях отмечено, что при прямом сравнении обе модели ингаляторов эффективно купировали бронхоспазм, индуцированный метахолином, и были сравнимы по эффективности. Возможно, подобные результаты связаны с тем, что в реальной клинической практике пациенты не могут полностью реализовать технические преимущества ингаляционного устройства.

Ингаляционные устройства «Изихейлер» используются для распыления формотерола и будесонида в раздельной комбинации, в легкие попадает примерно 15–25% от заявленной дозы. Для назначения комбинации необходимо 2 разных ингалятора.

«Новолайзер» — ДПИ резервуарного типа, снабженный счетчиком доз, легочная диспозиция до 25%. Есть индикатор доз, одновременно являющийся индикатором правильности ингаляции (при достаточной скорости вдоха меняется цвет индикатора).

Резервуары «Новолайзера» и «Изихейлера» содержат до 200 доз будесонида, позволяя использовать 1 ингалятор на 3-месячный курс лечения, что, безусловно, удобно и повышает приверженность к терапии.

Принимая во внимание внутреннее сопротивление устройств ДПИ, механизм вдоха принципиально отличается от ДАИ и небулайзеров.

Дыхательный маневр при использовании пассивных ингаляторов (дозированного порошкового ингалятора любого типа) заключается в выполнении быстрого, максимально глубокого однократного вдоха длительностью более 3–4 с. с последующей задержкой дыхания на 5–10 с. Скорость вдоха должна быть высокой особенно при применении капсульных устройств.

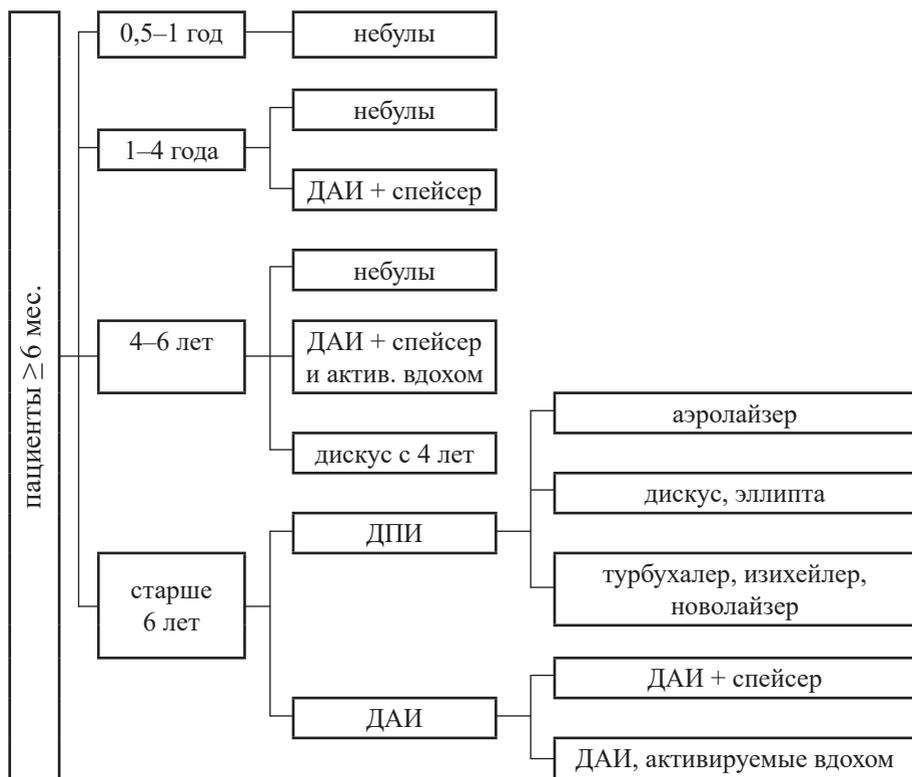
Алгоритм выбора ингаляционного устройства

Анализ фармакологического рынка показывает, что новые молекулы лекарственных веществ появляются достаточно редко. Прогресс в достижении контроля над БА может быть достигнут с помощью применения современных средств доставки с максимальной легочной экспозицией. Появление мелкодисперсных аэрозолей с высокой респирательной фракцией, аэрозолей, активируемых вдохом, дозированных ингаляторов с низким внутренним сопротивлением, не требующих значительных усилий для ингаляции, позволяют подобрать оптимальное устройство для любой ситуации.

Выбор оптимального ингаляционного устройства должен основываться на объективных критериях: возрасте пациента, показаниях к применению для действующего вещества, возможности осуществить дыхательный маневр и развить необходимую скорость вдоха. К субъективным причинам можно отнести удобство и личные предпочтения пациента. Кроме того, нельзя не учитывать доступность лекарственного средства, его стоимость и сравнительную эффективность. Для выбора средства доставки у детей удобно пользоваться нижеприведенной схемой.

По умолчанию рассматривается выбор препаратов для базисной терапии, вне приступа с учетом рекомендованных GINA действующих веществ и средств доставки с поправкой на официальные инструкции по применению препаратов в РФ.

Таблица 12. Выбор ингаляционного устройства у детей в зависимости от возраста



Выбор устройства доставки лекарственного препарата в детской практике

Особенности строения дыхательной системы ребенка, ее большая склонность к отеку, гиперсекреции мокроты и системной адсорбции препаратов при условии невозможной или плохой синхронизации вдоха объясняют выбор устройства у детей. В педиатрической аллергологии выбор девайса зависит в большей степени от возраста и периода течения заболевания. В раннем возрасте характерна низкая скорость вдоха, а активный произвольный вдох невозможен. Комплаенс между пациентом и врачом низкий. В приступный период, когда детям максимально часто назначается ингалятор, за счет одышки уменьшается глубина дыхания, появляются поверхностные вдохи с низкой скоростью, нарастает эмфизема, формируются воздушные ловушки. В период ухудшения состояния применение порошковых ингаляторов и дозированных аэрозолей без спейсеров малоэффективно, поэтому в приступном периоде целесообразно переходить на небулайзер. В случае невозможности применения небулайзера для ингаляционной терапии возможно использование спейсеров с клапаном и маской для детей раннего возраста. Для младенцев предпочтителен спейсер с объемом камеры менее 350 мл.

Для детей старше 4 лет применяют мундштук-загубник. В младшем возрасте при ингаляции используется маска с плотно прилегающими к лицу краями (детская), при использовании маски неверного размера доставленная доза значительно уменьшается, особенно при использовании ДАИ со спейсером.

В педиатрической практике часто возникает необходимость совместного введения нескольких препаратов, т. к. сложно обеспечить для ребенка в течение дня несколько продолжительных ингаляций либо последовательно вводить 3–4 лекарственных средства. При производительности равной 0,3–0,5 мл в минуту, 2,5 мл раствора будут ингалироваться не менее 5–8 минут, при частоте дыхания ребенка от 25–35 раз в минуту это более 100 вдохов. Во время ингаляции рекомендуется глубоко и спокойно дышать в течение всей ингаляции. При увеличении объема (а значит, и времени) ингаляции дети быстро утомляются и переходят на поверхностное дыхание, что снижает эффективность назначений. Поэтому целесообразно использовать совместно водный растворв необходимых сочетаниях в соответствии с инструкцией к лекарственным препаратам. Подобный прием резко повышает приверженность к лечению и позволяет сократить время и количество ингаляций. Пульмикорт суспензию смешивают с 0,9% рас-

твором натрия хлорида или с растворами тербуталина, сальбутамола, фенотерола, ацетилцистеина, натрия кромогликата и ипратропиума бромиды, согласно инструкции.

Таблица 13. Выбор устройств для ингаляции в зависимости от возраста

Возраст, лет	Предпочтительное устройство
<1	небулайзер
1–4	ДАИ + спейсер с маской; небулайзер
4–6	ДАИ + спейсер с мундштуком; ДАИ, активируемый вдохом
>6	ДАИ + спейсер с мундштуком; ДПИ, ДАИ, активируемый вдохом

Варьирование доз препаратов в лечении БА в рамках базисной терапии

При использовании базисной терапии предполагается, что назначения врача будут основываться на оценке уровня контроля пациента, после чего возможен ряд вариантов:

- при стабильном течении БА и наличии факторов риска обострения рекомендовано оставлять текущий шаг терапии;
- при отсутствии контролируемого течения назначают шаг вверх, выбирая оптимальную рекомендованную комбинацию препаратов для большинства пациентов.

Основная рекомендованная комбинация старше 12 лет, начиная с 3 степени: использование ДДБА + иГКС и/или формотерол + иГКС в режиме единого ингалятора.

Для снижения степени вниз необходимо достигнуть минимум 3 месяца контролируемого течения астмы, четко установить диагноз и сенсibilизацию (при наличии), понимать факторы риска и устранить возможные контакты с аллергеном.

Рекомендованы следующие варианты снижения дозы базисной терапии с учетом проводимого лечения.

Таблица 14. Варианты снижения дозы, на основании текущей базисной терапии

Степень терапии	Базисная терапия (актуальная)	Варианты снижения дозы
II	АЛТР Регулярный прием	Формотерол+иГКС (с 12 лет будесонид, с 18 беклометазон) в режиме по требованию Дети: КДБА +иГКС как можно быстрее (сальбутамол+иГКС, фенотерол+будесонид ч-з небулайзер)
	Низкие дозы иГКС 2 р./сут. Регулярный прием	иГКС однократно регулярно (будесонид, циклесонид, мометазон) Формотерол+иГКС (с 12 лет будесонид, с 18 беклометазон) в режиме по требованию Переход на АЛТР менее эффективен
III	Низкие дозы иГКС+ДДБА	иГКС+ДДБА однократно в день + формотерол+иГКС по требованию
	Средние дозы иГКС 2 р./сут., регулярно	Уменьшить дозу иГКС на 50%
IV	Средние и высокие дозы иГКС+ДДБА	Уменьшить дозу иГКС на 50% в пределах данного препарата
	Формотерол+иГКС (средние дозы) в режиме единого ингалятора	Формотерол+иГКС (низкие дозы) в режиме единого ингалятора
	Средние/высокие дозы иГКС+АЛТР/теофиллин	Уменьшить дозу иГКС на 50%, продолжить терапию 2 препаратом без снижения дозы
V	Высокие дозы иГКС+ДДБА+оральные стероиды	Уменьшить или отменить оральные стероиды Перейти на прием оральных стероидов через день Заменить оральные стероиды дополнительными ингаляциями иГКС

НЮАНСЫ ТЕРАПИИ БА У ПАЦИЕНТОВ ОСОБЫХ ГРУПП

Коморбидность снижает приверженность к терапии и эффект от стероидов, т. к. изменяется фенотип воспаления. Симптомы сердечной недостаточности,

рефлюкса могут изменять симптоматику и вводить в заблуждение врача и пациента относительно происхождения одышки и кашля. При некоторых состояниях применение препаратов выбора чревато развитием побочных эффектов от применяемых лекарственных средств. В контексте наиболее часто встречающихся в практике работы сопутствующих состояний ниже дана короткая характеристика терапевтических подходов к астме в сочетании с ожирением, гастроэзофагальным рефлюксом, беременностью.

Ожирение является частым коморбидным заболеванием при T_H2 -астме. Одновременно существует отдельный клинический вариант — БА с ожирением, возникающий за счет провоспалительного действия гормонов жировой ткани (лептина и других). Из-за отсутствия эозинофильного воспаления могут потребоваться большие дозы стероидов для достижения эффекта. Несмотря на это наблюдение, основные гайдлайны рекомендуют именно иГКС в качестве стартовой терапии. Перспективно добавление АЛТР к стероидам для уменьшения суммарной дозы препарата [42, 43]. Снижение веса с помощью программ питания и физических упражнений должно быть назначено во всех случаях.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. При сочетании с ГЭРБ следует учитывать то обстоятельство, что теофиллины и β -агонисты (реже) расслабляют кардиальный сфинктер. Лечение БА проводят на фоне ингибиторов протонной помпы. Следует избегать механического повышения дозы иГКС у таких пациентов при наличии жалоб на кашель. Спирометрия и отрицательный тест с бронхолитиком подтверждают ГЭРБ. Дополнительно ГЭРБ не сопровождается эозинофилией крови, повышением FeNO.

Пищевая аллергия и анафилаксия. Пациенты с пищевой анафилаксией имеют риск серьезных обострений БА (особенно дети). Обязательно необходимо проводить обучающие мероприятия по оказанию самопомощи при анафилаксии и обеспечивать пациента рецептом на эпинефрин. При развитии анафилаксии рекомендовано в первую очередь введение 0,3 мл эпинефрина (детям 0,15 мл) и строгое исключение контакта с аллергеном. Пациентам рекомендовано регулярное применение иГКС в качестве базисной терапии. Препараты для купирования бронхоспазма используются согласно общим принципам.

Полипозный риносинусит. Развитие полипов носа в сочетании с эозинофилией говорит об опасности торпидного течения заболевания и наличии аспириноассоциированных обострений. Пациентам обычно требуются более высокие дозы иГКС, постоянное назначение интраназальных ГКС в высоких дозах. Если нет

четкой связи с аллергеном или симптомов, связанных с неспецифической гистаминолиберацией (зуд, чихание, раздражение конъюнктив), антигистаминные препараты не назначают. АЛТР оказались малоэффективны, и нет завершенных убедительных крупных исследований для подобных рекомендаций [44]. Наилучший выбор для этих пациентов назначение анти-IL5-терапии, при которой получена максимальная эффективность для астмы и полипоза одновременно. Дупилумаб (анти-IL4) также может быть рассмотрен при сочетании атопической БА и полипозного риносинусита, особенно при наличии сопутствующего атопического дерматита, аллергического ринита.

Астма, связанная с аспирином (блокаторами циклооксигеназы — ЦОГ). Регулярная терапия иГКС предпочтительна или формотерол + будесонид в режиме единого ингалятора. Категорически не применяют ингибиторы ЦОГ₁ и продукты, содержащие салицилаты. В качестве препаратов для купирования боли — парацетамол, цефекоксиб, эторикоксиб (последние два с 18 лет). Перспективны АЛТР длительно и оральные стероиды на период ухудшения.

Бронхоспазм, связанный с физическим усилием. При регулярных жалобах на симптомы, провоцируемые нагрузкой, ежедневное применение низких доз иГКС более эффективно, чем любая другая терапия. Будесонид + формотерол в режиме единого ингалятора за 30 минут перед нагрузкой тоже может быть назначен с хорошим эффектом.

Беременность. При планируемой беременности необходимо достигнуть контроля БА перед ее наступлением. Большинство лекарственных средств назначают в том случае, если польза для матери превосходит предполагаемый вред для плода. Препаратами выбора являются ингаляционные стероиды, обладающие минимальной адсорбцией и влиянием на организм. Антигистаминные, АЛТР согласно их инструкциям не разрешены при беременности. Применение β-агонистов сопряжено с токолитическим действием, фенотерол и сальбутамол следует применять с осторожностью. ДДБА достаточно безопасны при беременности и могут быть рассмотрены как альтернативная терапия при наличии показаний.

У пожилых пациентов — ступенчатая терапия назначается по общим принципам с учетом возможной сложности использования ингаляторов из-за ментальных нарушений и работы кисти. Прием β-блокаторов может ухудшить течение БА. Теофиллины продленного действия не рекомендованы в связи с их кардиотоксичностью. Побочные эффекты при приеме β-агонистов встречаются чаще, чем в остальной популяции.

Сочетание астмы и курения. При БА, связанной с курением, синдромом «перекреста БА и ХОБЛ» (АСО — Asthma CORD Overlap), стартовая терапия назначается с комбинации иГКС в низких и средних дозах и одного из препаратов группы ДДБА или АЛТР. При неэффективности добавляется тиотропия бромид ингаляционно и увеличивается доза иГКС. Увеличения дозы иГКС особенно показано при наличии эозинофилии мокроты ($>2\%$) или крови >300 в мкл.

Купирование обострения БА в амбулаторных условиях

Под обострением БА понимают эпизод ухудшения состояния, сопровождающийся усилением респираторных симптомов и проявляющийся малопродуктивным кашлем, одышкой, чувством стеснения в груди, сухими хрипами (wheezing), снижением легочной функции. Перед началом терапии необходимо убедиться, что имеет место обструктивный синдром, и после этого начать бронхолитическую терапию. Достаточно часто за приступ БА принимают респираторные инфекции, атипичную пневмонию (в том числе и вирусную), микоплазмоз, ГЭРБ, панические атаки с нарушением выдоха, ларингиты различной этиологии. Патогномичным признаком бронхо-обструктивного синдрома (БОС) является снижение индекса Генслара (ОФВ₁/ФЖЁЛ), т. е. уменьшение объема выдоха при сохранении емкости легких.

Обычно на руки пациенту выдается 3-этапный план терапии:

«Зеленая зона» — базисная терапия: применяется регулярно в качестве постоянного противовоспалительного лечения.

«Желтая зона» — при развитии жалоб, контакте с аллергеном, интеркуррентном заболевании рекомендовано у взрослых увеличить дозу иГКС в 4 раза на 1–2 недели.

«Красная зона» — снижение ПСВ менее 60%, при развитии приступа, появлении кашля и свистящего дыхания — применить β -агонист, увеличить дозу иГКС не менее чем в 4 раза от первоначальной и начать снятие приступа.

Перед началом терапии БОС рекомендуется собрать анамнез прошлых обострений, время ответа на терапию бронхолитическими препаратами и стероидами, т. к. имеется индивидуальная чувствительность к терапии. Уточняется количество ежедневных ингаляций сальбутамола перед оказанием помощи, каким препаратом проводится базисная терапия и купирование симптомов (КДБА или режим единого ингалятора).

В случае наличия факторов риска летального обострения, необходимо наблюдение за пациентом в условиях стационара.

Факторы летальности:

- эпизоды лечения в реанимации по поводу БА, закончившиеся ИВЛ и интубацией;
- тяжелая рефрактерная БА с терапией оральными ГКС;
- нерегулярный прием ГКС, низкий комплаенс, пропуск доз, неверная техника ингаляции, ранний или преклонный возраст пациента;
- использование сальбутамола более 200 доз/мес.;
- психиатрическое заболевание, неадекватная оценка состояния, отсутствие опекунов;
- анафилаксия, послужившая причиной для астмы.

Все пациенты с БА должны иметь в медицинском заключении план действий на период ухудшения.

Начальная терапия приступа астмы будет одинаковой для приступов любой выраженности, но наличие ортопноэ, тахикардии с тахипноэ, снижение сатурации менее 90% (сатурация <92% — предиктор тяжелого приступа), отказ от питья у детей, страх смерти, беспокойство, нарушение речи из-за одышки, участие вспомогательных мышц в дыхании и «молчащее» легкое — признаки тяжелого течения обострения БА, требующие госпитализации.

ШАГ 1. Применение препаратов самопомощи

Бронхолитики. Рекомендованы ингаляционные β_2 -агонисты совместно со стероидами.

С 12 лет — применение формотерола + иГКС в режиме единого ингалятора по 1–2 вдоха при каждом появлении симптомов, но не более 12 доз в сутки. До 12 лет в связи с недоступностью зарегистрированного показания «для снятия обострений», в брендированном лекарственном средстве рекомендовано использование КДБА: сальбутамол, фенотерол от 2–6 нажатий для взрослых и 1–2 нажатия для детей каждые 20 минут до купирования приступа. После получения дозы β -агониста необходимо принять ингаляционные или системный стероид как можно скорее (используется препарат, предназначенный для базисной терапии, например ДАИ через спейсер) — повторять до купирования симптомов. При наличии небулайзера схема имеет вид фенотерол/сальбутамол + будесонид в одном ингаляторе.

Первоначально взрослым назначается 2–6 доз бронхолитика каждые 20 минут до облегчения состояния в течение 1 часа, далее при сохранении одышки или низком ПСВ <60% продолжают 4–10 доз каждые 2–4 часа до облегчения состояния. Если симптомы купировались сразу либо ПСВ в пределах 60–80%, продолжают базисную терапию, увеличивая ГКС без дополнительного увеличения бронхолитиков.

На первоначальном этапе предпочтительно использовать препарат базисной терапии пациента, в случае ДАИ дополнительно применяют спейсер. При использовании порошкового ингалятора необходимо удостовериться, что пациент в состоянии совершить дыхательный маневр.

Доза иГКС должна быть увеличена в 4 раза. После получения положительной динамики переходят на базисную терапию, увеличивая дозу иГКС в 4 раза на 1–2 недели. При снижении ПСВ менее 60% рекомендовано к базисной терапии добавить 40 мг (детям 1–2 мг/кг/сутки) преднизолона перорально в сутки на 3–5 дней.

При неэффективности терапии в течение 2–3 часа пациент должен быть осмотрен врачом.

ШАГ 2. При отсутствии эффекта от применения препаратов самопомощи

При сохранении сатурации выше 93% (у детей 94–95%) продолжить применение β -агониста, добавить преднизолон 40–60 мг внутримышечно или внутривенно, осуществлять контроль сатурации. При ПСВ более 60–80% пациент может оставаться дома, если возможно посещение аллергологом для контроля базисной терапии.

При неэффективности неотложной терапии необходимо продолжить применение бронхолитических препаратов, добавить ипратропия бромид, вводить кортикостероиды системно и немедленно транспортировать пациента в стационар.

Переход на небулайзерную терапию с непрерывным вдыханием бронхолитика (сальбутамол, фенотерол + ипратропий) может быть рассмотрен при наличии оборудования.

Категорически запрещается применять супрастин и другие антигистаминные при приступе БА, что запрещено инструкцией. Эуфиллин рекомендовано не использовать до этапа госпитальной помощи по причине низкого интервала терапевтического действия при его применении.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. В определении бронхиальной астмы основными ключевыми признаками заболевания являются:
 1. Аллергический анамнез и обратимость обструкции.
 2. Гетерогенность воспаления и стабильность симптомов.
 3. Обратимость обструкции и симптомов и гетерогенность воспаления.
2. Смертность и распространенность астмы за последние 15–20 лет в России и мире.
 1. Летальность возрастает, и распространенность БА возрастает.
 2. Снижается летальность и распространенность.
 3. Летальность снижается, а истинная распространенность не известна из-за легких форм.
3. Характеристика тяжелых жизнеугрожающих приступов при легком течении бронхиальной астмы.
 1. Тяжелые приступы не встречаются при легкой БА.
 2. Тяжелые приступы более характерны для легкой астмы, чем для тяжелой.
 3. Тяжесть приступа может быть не связана с течением заболевания.
4. Выберите из предложенных вариантов предотвратимую причину госпитализаций по поводу БА.
 1. Наследственный отягощенный анамнез по астме.
 2. Отсутствие письменного плана снятия приступа и «препаратов самопомощи» у пациента.
 3. Сочетание астмы и анафилаксии.
 4. Отсутствие ежегодной спирограммы и аллергообследования.
5. Выберите наиболее частый фенотип астмы у детей и молодых взрослых.
 1. Эозинофильная астма.
 2. Аллергическая астма.
 3. Астма, связанная с физическим усилием.
 4. Астма, связанная с курением, перекрест астмы и ХОБЛ.
6. Выберите наиболее частый фенотип астмы у взрослых после 45 лет, часто сочетающийся с полипами носа:
 1. Эозинофильная астма.
 2. Аллергическая астма.
 3. Астма, связанная с физическим усилием.

4. Астма, связанная с курением, перекрест астмы и ХОБЛ.
7. Укажите основные маркеры, доступные в практической работе, для определения T_H2 -и T_H1 -фенотипов астмы.
 1. Нейтрофилы крови.
 2. Эозинофилы крови.
 3. Моноциты крови.
 4. Эотаксин 3.
 5. Периостин.
 6. Тимический стромальный лимфопоэтин.
8. До 6 лет у детей приступы БА наиболее часто связаны:
 1. С контактом с НПВС (аспириновая астма).
 2. С вирусными заболеваниями.
 3. С наследственными болезнями и перенесенными пневмониями до 6 мес.
9. Индекс API (Asthma Predictive Index) у детей до 6 лет предназначен:
 1. Для диагностики астмы и содержит критерии заболевания.
 2. Для выделения разных фенотипов астмы и содержит фенотипические критерии.
 3. Для определения риска сохранения астмы в старшем возрасте и содержит факторы риска аллергической астмы.
10. Контроль БА у пациентов определяется на основании следующих критериев:
 1. Функция легких.
 2. Обратимость бронхиальной обструкции.
 3. Определение маркеров воспаления.
 4. Опрос симптомов заболевания.
11. Укажите основные тест — методы для определения контроля БА у взрослых.
 1. Тесты АСТ25, АСQ5.
 2. SF36 — тест определения качества жизни пациента.
 3. Визуальная аналоговая шкала симптомов астмы.
12. Из перечисленных рисков обострений выберите неправильный вариант.
 1. Курение пациента.
 2. Ожирение.
 3. Низкий социальный статус.
 4. Высшее образование.
 5. Анафилаксия в анамнезе на пищевые продукты.
 6. Сохраняющийся контакт с релевантным (значимым) аллергеном.

13. Низкие показатели ОФВ₁ и высокая эозинофилия у пациента с БА свидетельствуют:
1. О низком риске обострений.
 2. О высоком риске обострений.
 3. Понятие «контроль БА» не содержит оценки эозинофилии и функции легких, поэтому эта информация не влияет на риски БА.
14. Укажите ниже типичные изменения на спирографии, которые наблюдаются при легкой астме.
1. Снижение показателей ОФВ₁ и ФЖЁЛ.
 2. Снижение показателя ОФВ₁ и нормальная ФЖЁЛ.
 3. Нормальный ОФВ₁ и снижение ФЖЁЛ.
15. На какие группы делятся препараты для терапии БА?
1. Препараты «по потребности» и базисная противовоспалительная терапия.
 2. Препараты «по потребности» и иммунотерапия.
 3. Базисная противовоспалительная терапия и ингибиторы лейкотриенов.
16. Препаратами для базисной терапии при бронхиальной астме являются:
1. Сальбутамол.
 2. Будесонид.
 3. Дезлоратадин.
 4. Холекациферол.
17. К препаратам, применяемым по требованию или «медикаментам неотложной помощи» относят:
1. Хлорпирамин (супрастин).
 2. Сальметерол.
 3. Фенотерол.
 4. Хлорид кальция.
18. Выберите ингаляционный стероид, неиспользуемый в виде небул.
1. Флутиказона фуарат.
 2. Будесонид.
 3. Беклометазон.
19. Отметьте из списка наиболее часто рекомендуемый препарат из группы системных стероидов в терапии астмы у детей и взрослых.
1. Бетаметазона натрия фосфат (дипроспан) в/м.
 2. Преднизолон/метипред перорально.
 3. Гидрокортизон в/м.

20. Выберите из списка лейкотриеновый препарат, применяемый для терапии астмы.
1. Кетотифен.
 2. Монтелукаст.
 3. Дезлоратадин.
21. В каких случаях может быть рассмотрено применение антигистаминных препаратов при БА?
1. В случае повышенного IgE крови.
 2. При повышении эозинофилов крови.
 3. В случае сочетания с аллергическим ринитом.
22. Какие антигистаминные препараты запрещено применять во время острого приступа астмы?
1. Дезлоратадин.
 2. Цетиризин.
 3. Хлорпирамин.
 4. Фексофенадин.
23. В какой лекарственной форме рекомендовано использовать бронхолитики при приступе БА в амбулаторной практике?
1. В пероральной форме (сальбутамол, кленбутерол).
 2. В ингаляционной форме (сальбутамол, фенотерол).
 3. В форме инъекций (адреналин).
 4. Форма препарата не имеет значения, главное действующее вещество.
24. Максимально быстрым бронхолитическим действием при БА обладают:
1. Холиноблокаторы: ипратропий и тиотропий.
 2. Агонисты адренорецепторов: сальбутамол, фенотерол.
 3. Антигистаминные препараты: цетиризин, дезлоратадин.
25. Выберите группы препаратов, которые входят в стандартную ступенчатую терапию БА (неправильный вариант).
1. Ингаляционные глюкокортикостероиды.
 2. Агонисты адренорецепторов.
 3. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов.
 4. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
26. Моноклональное антитело, показанное для терапии аллергической БА с повышенным IgE у взрослых и детей с 6 лет:
1. Реслизумаб.

2. Дупилумаб.
 3. Омализумаб.
 4. Бенрализумаб.
27. Биологический препарат, показанный при T_H2 -астме и обладающий зарегистрированным показанием в качестве терапии атопического дерматита:
1. Реслизумаб.
 2. Дупилумаб.
 3. Омализумаб.
 4. Бенрализумаб.
28. При неаллергической эозинофильной астме показаны препараты, блокирующие медиаторы воспаления (выберите неверный вариант):
1. Реслизумаб.
 2. Дупилумаб.
 3. Омализумаб.
 4. Бенрализумаб.
29. На 3 ступени терапии астмы у взрослых и детей старше 6 лет в качестве препарата выбора используется:
1. Средние дозы иГКС.
 2. Комбинация иГКС и короткодействующего β -агониста адrenoрецепторов по требованию.
 3. Комбинация иГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
 4. Комбинация иГКС и длительнодействующий β -агонист адrenoрецепторов.
30. Основой противовоспалительной терапии БА являются:
1. Моноклональные антитела.
 2. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
 3. Ингаляционные глюкокортикостероиды.
31. В качестве терапии по требованию, кроме короткодействующих β -агонистов, в настоящее время рекомендовано применение следующих групп препаратов (выберите неправильный вариант):
1. Комбинация формотерола и будесонида в одном ингаляторе по требованию.
 2. Комбинация сальметерола и флутиказона в одном ингаляторе по требованию.
 3. Комбинация формотерола и беклометазона в одном ингаляторе по требованию.

32. Контроль заболевания может быть достигнут при следующей степени тяжести астмы:
1. При низкой степени тяжести.
 2. При средней степени тяжести астмы.
 3. Контроль достижим при любой стадии астмы.
33. Степень тяжести бронхиальной астмы у пациентов:
1. Стабильная на протяжении всего срока заболевания, устанавливается до назначения терапии.
 2. Устанавливается в течение наблюдения за пациентом и может изменяться.
 3. Стабильна, если заболевание началось в детстве и не меняется в течение жизни.
34. Под коротким шагом в базисной терапии бронхиальной астмы принято понимать:
1. Увеличение базисной терапии на 3–6 месяцев.
 2. Увеличение базисной терапии у пациента на фоне ОРВИ или короткого контакта с аллергеном.
 3. Добавление короткодействующего β -агониста адrenoрецепторов по требованию при кашле.
35. В качестве стартовой терапии большинство пациентов могут получать:
1. КДБА (сальбутамол) по требованию.
 2. Ингаляционные глюкокортикостероиды по требованию.
 3. Ингибиторы лейкотриенов базисно.
 4. Длительные курсы ингаляционных глюкокортикостероидов.
36. Выберите порошковые ингаляторы из списка.
1. Респимат.
 2. Турбухалер.
 3. Небулайзер.
37. Выберите дозированные аэрозольные ингаляторы из списка.
1. Респимат.
 2. Турбухалер.
 3. Небулайзер.
38. Отличия в ступенчатой терапии астмы до 6 лет:
1. Недоступность биологической терапии.
 2. Широкое использование порошковых ингаляторов.

3. Исключительное использование небулайзерной терапии в качестве средства доставки.
39. В условиях пандемии COVID-19 при подозрении на инфекцию в сочетании с обострением астмы в отношении небулайзерной терапии рекомендовано:
1. Продолжить небулайзерную терапию.
 2. Избегать небулайзерной терапии по возможности.
 3. Использовать небулайзер с загубником, предотвращая распыление препарата в окружающую среду.
40. Ключевым в дыхательном маневре при использовании дозированного ингалятора является:
1. Быстрый вдох одновременно с нажатием на дно баллончика.
 2. Медленный длинный вдох с нажатием на дно баллончика на 2–3 секунде вдоха.
 3. Спрей из ДАИ перед медленным глубоким вдохом.
41. Ключевым в дыхательном маневре при использовании порошкового ингалятора является:
1. Быстрый активный вдох.
 2. Медленный длинный вдох.
 3. Активность вдоха не имеет значения.
42. Для детей до года предпочтительным средством доставки препарата иГКС является:
1. ДАИ со спейсером.
 2. Компрессорный ингалятор.
 3. Ультразвуковой ингалятор.
43. Для купирования приступа астмы необходимо на первом этапе начать терапию со следующей группы препаратов (выберите неправильный вариант):
1. Супрастин.
 2. Короткодействующий β -агонисты.
 3. Формотерол + иГКС.
44. При терапии приступа бронхиальной астмы доза противовоспалительной терапии (стероидов) меняется?
1. Доза стероидов не меняется, и дополнительно добавляют бронхолитики.
 2. Доза стероидов увеличивается, и дополнительно добавляют бронхолитики.
 3. Доза стероидов зависит от клинической ситуации, бронхолитики необходимы во всех случаях.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

- | | |
|-------|-------|
| 1. В | 23. Б |
| 2. В | 24. Б |
| 3. В | 25. В |
| 4. Б | 26. В |
| 5. Б | 27. Б |
| 6. А | 28. В |
| 7. Б | 29. Г |
| 8. Б | 30. В |
| 9. В | 31. Б |
| 10. Г | 32. В |
| 11. А | 33. Б |
| 12. Г | 34. Б |
| 13. Б | 35. Г |
| 14. Б | 36. Б |
| 15. А | 37. А |
| 16. Б | 38. А |
| 17. В | 39. Б |
| 18. Б | 40. Б |
| 19. Б | 41. А |
| 20. Б | 42. Б |
| 21. В | 43. А |
| 22. В | 44. Б |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand, 2018. 92 p.
2. Wenzel S. E. Emergence of Biomolecular Pathways to Define Novel Asthma Phenotypes. Type-2 Immunity and Beyond//Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. American Thoracic Society, 2016. Vol. 55, № 1. P. 1–4.
3. Del Giacco S. R. et al. Exercise and asthma: an overview//Eur. Clin. Respir. J. Informa UK Limited, 2015. Vol. 2, № 1. P. 279–284.
4. Bacharier L. B. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report//Allergy. Blackwell Publishing Ltd, 2007. Vol. 63, № 1. P. 5–34.
5. Bao Y. et al. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis//Curr. Allergy Asthma Rep. 2017. Vol. 17, № 12. P. 85.
6. Brockow K. et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs — An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper//Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2013.
7. Dweik R. A. et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society, 2011. Vol. 184, № 5. P. 602–615.
8. Roth-walter F. et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. 2019. № October 2018. P. 1–17.
9. Rowe B. H. et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma//Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley & Sons Ltd, 2007. № 3.
10. Pruteanu A. I. et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Dose-response effects on growth//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2014. Vol. 2014, № 7.
11. Chauhan B. F., Ducharme F. M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2012. Vol. 2012, № 5.
12. Van Ganse E. et al. Effects of antihistamines in adult asthma: A meta-analysis of clinical trials//Eur. Respir. J. Eur Respir J, 1997. Vol. 10, № 10. P. 2216–2224.
13. Yamauchi K., Ogasawara M. The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy//International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG, 2019. Vol. 20, № 7.
14. Bassler D. et al. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children//Cochrane Database Syst. Rev. Wiley, 2004. № 1.

15. Vijverberg S. J. H. et al. Pharmacogenetics of inhaled long- acting beta-2-agonists in asthma: A systematic review. 2018. № June. P. 705–714.
16. Janjua S. et al. Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: Serious adverse events//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 9.
17. Soares-Weiser K. et al. Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia//Cochrane Database Syst. Rev. 2018.
18. Kew K. M. et al. Macrolides for chronic asthma//Cochrane Database Syst. Rev. John Wiley and Sons Ltd, 2015. Vol. 2015, № 9.
19. Wang X. et al. The efficacy and safety of long-term add-on treatment of azithromycin in asthma: A systematic review and meta-analysis//Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins, 2019. Vol. 98, № 38.
20. Donath E. et al. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease//Respir. Med. Respir Med, 2013. Vol. 107, № 9. P. 1385–1392.
21. Jolliffe D.A. et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data.//Lancet. Respir. Med. Europe PMC Funders, 2017. Vol. 5, № 11. P. 881–890.
22. Martineau A. R. et al. Vitamin D for the management of asthma//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2016. Vol. 2016, № 9.
23. Normansell R. et al. Omalizumab for asthma in adults and children//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2014. Vol. 2014, № 1.
24. Eyerich S. et al. New biological treatments for asthma and skin allergies//Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2019. № June 2019. P. 546–560.
25. Uysal P. et al. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized//Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014. Vol. 133, № 3.
26. Bernstein J.A. et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo//Lancet Respir. Med. Elsevier, 2020. Vol. 0, № 0.
27. Prussin C., Mathur S., Roufousse F. Targeting the interleukin-5 Pathway for Treatment of eosinophilic Conditions Other than Asthma//Article. 2018. Vol. 5. P. 1.
28. Kowalski M.L. et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper//Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 74, № 1. P. 28–39.
29. Kim J., Naclerio R. Therapeutic potential of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Evidence to date//Therapeutics and Clinical Risk Management. Dove Medical Press Ltd., 2020. Vol. 16. P. 31–37.

30. Hiles S. A. et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis//Eur. Respir. J. European Respiratory Society, 2019. Vol. 54, № 5.
31. Файзулина Р. М., Гафурова Р. Р., Шангареева З. А. Оценка эффективности небулайзерной бронхолитической терапии на госпитальном этапе у детей с бронхообструктивным синдромом//Медицинский вестник Башкортостана. 2018. Vol. 13, № 6 (78). P. 11–15.
32. Малахов А. Б., Колосова Н. Г., Гребенева И. В. Выбор ингалятора (небулайзера) в клинической практике: вопросы и ответы//Педиатрия (Прил. к журн. Cons. Medicum). 2018. № 3. P. 55–58.
33. Ari A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes//Eurasian J Pulmonol. 2014. Vol. 16. P. 1–7.
34. Gillette C. et al. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review//Acad. Pediatr. Elsevier, 2016. Vol. 16, № 7. P. 605–615.
35. Cazzola M. et al. Role of muscarinic antagonists in asthma therapy//Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 11, № 3. P. 239–253.
36. Bjermer L. et al. Methacholine challenge tests to demonstrate therapeutic equivalence of terbutaline sulfate via different Turbuhaler® devices in patients with mild to moderate asthma: Appraisal of a four-way crossover design//Pulm. Pharmacol. Ther. Academic Press, 2017. Vol. 44. P. 1–6.
37. De Boer A. H. et al. Dry powder inhalation: past, present and future//Expert Opin. Drug Deliv. 2017. Vol. 14, № 4. P. 499–512.
38. Архипов В. В., Архипова Д. Е., Лазарева Н. Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких//Пульмонология. 2016. Vol. 26, № 3. P. 352–356.
39. Архипов В. В., Лазарева Н. Б. Принципы адекватного выполнения ингаляции//Практическая пульмонология. 2018. Vol. 3. P. 66–74.
40. Cates C. J. et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: An overview of Cochrane reviews//Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd, 2014. Vol. 2014, № 2.
41. Jacobson G. A. et al. Long-Acting β_2 -Agonists in Asthma: Enantioselective Safety Studies are Needed//Drug Saf. Springer International Publishing, 2018. Vol. 41, № 5. P. 441–449.
42. Trinh H. K. T. et al. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments//Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 13, № 12. P. 1169–1178.
43. Marcello C., Carlo L. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast//Asthma Res. Pract. Springer Nature, 2016. Vol. 2, № 1.
44. Levy J. M. et al. Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: an evidence-based review with recommendations//Int. Forum Allergy Rhinol. John Wiley and Sons Inc., 2016. Vol. 6, № 12. P. 1273–1283.