

Т.Н. СУРОВЕНКО¹, Е.Ф. ГЛУШКОВА²¹ ФГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток² ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В настоящей статье обсуждаются вопросы клинической диагностики и особенности течения бронхиальной астмы у детей, определение степени тяжести и пошаговой терапии соответственно тяжести бронхиальной астмы согласно обновленным рекомендациям (GINA-2018). Особое внимание уделено возможности улучшения контроля астмы с помощью М-холинолитического препарата длительного действия тиотропия, представленного в виде ингаляционной формы Респимат и зарегистрированного в РФ для лечения БА у детей среднетяжелого и тяжелого течения с 6 лет. Применение тиотропия Респимат при недостаточном контроле БА у детей позволяет улучшить функцию дыхания и добиться контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тяжесть астмы, тиотропий.

T.N. SUROVENKO¹, E.F. GLUSHKOVA²¹ Pacific state medical university,² NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow.

NEW POSSIBILITIES FOR ASTHMA THERAPY IN CHILDREN

This article discusses issues of clinical diagnosis and course of bronchial asthma in children. We discuss assessment of asthma severity and, accordingly, the extent of the step-by-step therapy according to updated recommendations (GINA 2018). Particular attention is paid to the possibility of improving the control of asthma with the help of the M-cholinolytic drug of long-acting tiotropium bromide, presented as a special inhalation form of tiotropium Rspimat and registered in the Russian Federation for treatment of asthma in children of moderate and severe course from 6 years of age. Application tiotropium Rspimat in children with insufficient control of asthma allows to improve lung function and asthma control.

Keywords: bronchial asthma, children, severity of asthma, tiotropium bromide.

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность в детской популяции как в России, так и в других странах мира. БА является потенциально опасным заболеванием, которое снижает качество жизни пациентов, концентрацию внимания и обучаемость, толерантность к нагрузке и влияет на психоэмоциональный статус ребенка. Доказано, что отсутствие должного контроля БА у детей приводит к неблагоприятному течению заболевания во взрослом возрасте [1].

В настоящее время около 300 млн пациентов во всем мире страдают БА [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА в России среди взрослого населения составляет 6,9% [4], а среди детей и подростков – около 10% [5].

БА гетерогенна как по патогенезу, так и по клиническому течению. У детей, в отличие от взрослых, преобладает патогенетический вариант, связанный с формированием иммунологических реакций по Th2-типу, – аллергическая астма. Обострения БА у детей часто связаны не только с воздействием аллергена, но и с вирусной инфекцией (вирус-индуцированная астма), а также с физической нагрузкой (астма, связанная с физической нагрузкой). При БА у детей чаще, чем у взрослых, встречаются другие аллергические заболевания: аллергический ринит, atopический дерматит, пищевая аллергия. В последние

десятилетия все чаще у детей БА протекает на фоне ожирения и гастроэзофагеального рефлюкса. Сопутствующая патология может отягощать течение БА и требовать коррекции лечения.

Для пациентов с БА, находящихся в состоянии полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов. Это обуславливает склонность бронхов к спазму, отеку, гиперсекреции слизи и дискринии. В основном это обусловлено действием биологически активных веществ (гистамина, ацетилхолина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, эозинофильного хемотаксического фактора, фактора активации тромбоцитов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе аллергического и неаллергического воспаления [6].

КЛАССИФИКАЦИЯ БА У ДЕТЕЙ

Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую БА. Оценить течение БА можно ретроспективно исходя из объема терапии, обеспечивающей контроль над симптомами и отсутствие обострений. Возможна также оценка тяжести БА до начала терапии, исходя из количества и тяжести симптомов БА. Под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться [6, 7].

Легкая БА диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1–2-й ступени. Среднетяжелая БА контролируется препаратами 3-й ступени. Тяжелая БА может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4–5-й ступеней либо у кого БА носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания

В зависимости от периода болезни выделяют: *обострение* – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке либо комбинацию перечисленных симптомов. Абсолютное отсутствие симптомов болезни на фоне полной отмены терапии является *ремиссией*. Контроль БА является наиболее предпочтительным динамическим критерием, характеризующим состояние пациента с БА. Уровень контроля – степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента или купированных при применении терапии.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания [6, 26].

ЛЕЧЕНИЕ БА У ДЕТЕЙ

Лечение БА строится на основе Национальных клинических рекомендаций, которые периодически пересматриваются Комитетом экспертов. Последний пересмотр Национальных рекомендаций по лечению БА у детей опубликован в 2017 г. [6, 7].

С 1993 г. международный комитет экспертов «Global Initiative for Asthma» (GINA), созданный под началом Всемирной организации здравоохранения и Института сердца, легких и крови США для изучения проблемы БА, ежегодно публикует доклад о современных возможностях терапии и профилактики БА.

Последние изменения в руководство GINA внесены в 2018 г., и наш обзор посвящен анализу этих изменений.

Лечение БА у детей в возрасте до 5 лет

Ступенчатая терапия составляет основу фармакотерапии БА (рис. 1) [2]. В руководстве GINA-2018 появились изменения на 1-й ступени терапии для детей младше 5 лет. Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний. Если же количество таких обострений более 3 в год и между обострениями БА также наблюдаются симптомы более часто – примерно каждые 6–8 недель, то рекомендуется терапия 2-й ступени: предпочтителен ежедневный прием низких доз ИГКС. В качестве дополнительных возможностей терапии рассматривается

Рисунок 1. GINA-2018: ступенчатый подход к контролю симптомов астмы и снижению риска у детей младше 5 лет



использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и интермиттирующих курсов ИГКС.

На 3-й ступени терапии БА для детей младше 5 лет рекомендовано использование так называемых удвоенных «низких доз» ИГКС как вариант первого выбора и, как альтернативный вариант, применение низких доз ИГКС в сочетании с АЛП. Если такая терапия не позволяет контролировать заболевание, то в первую очередь нужно подумать о том, верно ли выставлен диагноз БА, правильно ли пациент выполняет ингаляции, исключить воздействие причинно-значимых аллергенов и проверить приверженность лечению.

Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний

На 4-й ступени терапии ребенка необходимо проконсультировать у специалиста по детской астме, так как потребуются более интенсивная базисная терапия – высокие дозы ИГКС в сочетании с АЛП и, возможно, короткие курсы системных ГКС.

Лечение БА у детей старше 5 лет

Терапия БА у детей старше 5 лет тоже претерпела некоторые изменения в GINA-2018, и касаются они главным образом лечения БА средней степени тяжести и тяжелой БА.

На 1-й ступени при интермиттирующей БА в качестве альтернативы только симптоматической терапии возможно регулярное использование низких доз ИГКС для предотвращения тяжелых обострений [2, 8]. На 2-й ступени как предпочтительный вариант предлагается использование низких доз ИГКС, как альтернативный – применение АЛП и низких доз теофиллина.

Со ступени 3 у детей, как и у взрослых пациентов, для достижения контроля возможно применение комбинированных препаратов ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Комбинации ИГКС/ДДБА снижают риск тяжелых обострений и улучшают течение заболевания. Было показано как у взрослых, так и у детей, что функция легких у пациентов, принимающих комбинации ИГКС/ДДБА, достоверно лучше, чем при монотерапии теми же дозами ИГКС [9]. Это позволяет выдвигать комбинации ИГКС/ДДБА как приоритетную терапию на 3-й ступени лечения БА, но только у детей старше 12 лет. Для детей 6–11 лет предпочтительным выбором являются средние дозы ИГКС. В качестве дополнительных вариантов экспертами рекомендуется использование средних/высоких доз ИГКС или сочетания низких доз ИГКС с АЛП или теофиллинами.

При лечении тяжелой БА у детей старше 6 лет на 4-й ступени терапии рекомендуются средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА (с осторожностью у детей до 12 лет) как пред-

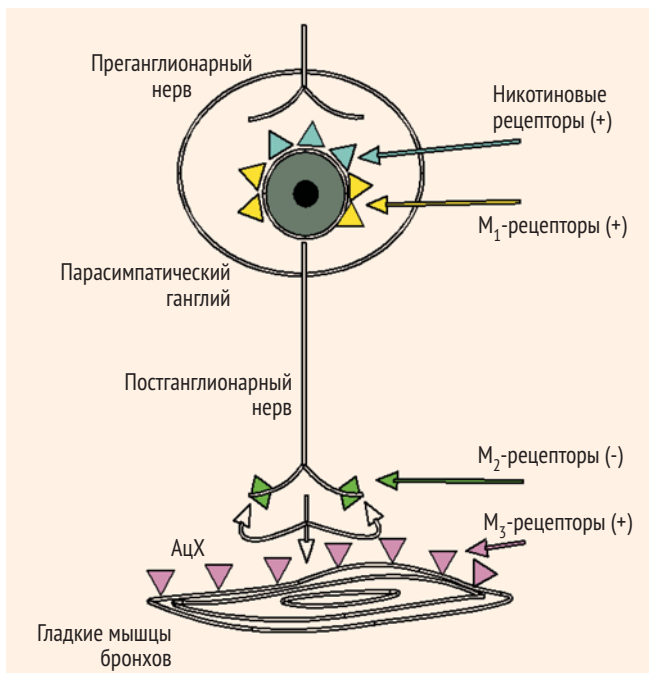
почтительный вариант, в качестве дополнительной терапии для детей старше 12 лет предлагается тиотропий Респимат. Следует отметить, что в РФ и США тиотропий Респимат одобрен для лечения БА у детей с 6-летнего возраста. Кроме этого, возможен выбор АЛП или теофиллина в дополнение к высоким дозам ИГКС.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии. Для детей старше 12 лет на ступени 5 возможно применение моноклональных антител при подтверждении соответствующего фенотипа – аллергической или эозинофильной БА. Более универсальной стратегией контроля БА у детей старше 12 лет на этой ступени является добавление к терапии высокими дозами ИГКС (в т. ч. в сочетании с ДДБА) тиотропия Респимат.

РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ БРОНХОВ

Холинергический тонус является контролирующим фактором нормальной физиологии легких. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез бронхов. Парасимпатические влияния на мышцы бронхов и бронхиальные железы реализуются через ряд мускариновых рецепторов (рис. 2). В бронхах человека выделено три подтипа мускариновых рецепторов, которые выполняют различные функции:

Рисунок 2. Подтипы мускариновых рецепторов бронхов. Адапт. из Barnes P.J. Eur. Resp. Rev., 1996



■ М₁-рецепторы располагаются в парасимпатическом ганглии; они способствуют передаче импульса в ганглии и усиливают холинергические эффекты в бронхах. Блокада М₁-рецепторов приводит к бронходилатации и уменьшает рефлекторную бронхоконстрикцию.

■ Пресинаптические М₂-рецепторы на постганглионарных холинергических нервных волокнах по принципу отрицательной обратной связи тормозят высвобождение ацетилхолина. Блокада М₂-рецепторов приводит к усилению высвобождения ацетилхолина и бронхоконстрикции.

■ М₃-рецепторы расположены постганглионарно в гладкой мускулатуре бронхов и слизистых желез. Они опосредуют бронхоконстрикторные и секреторные влияния ацетилхолина на бронхи человека. Блокада М₃-рецепторов приводит к расширению бронхов.

Таким образом, М₁- и М₃-рецепторы служат для передачи сигнала, а М₂-рецепторы по механизму отрицательной обратной связи ограничивают парасимпатические влияния [10, 11]. М₃-рецепторы бронхиальных гладкомышечных клеток играют особую роль в патофизиологии БА, индуцируя бронхоконстрикцию и секрецию слизи [12, 13].

Некоторые медиаторы эозинофилов, интерфероны, ирританты, в т. ч. табачный дым, вызывают повреждение и утрату М₂-рецепторов [14]. Тонус парасимпатической нервной системы еще более усиливается при вирусной инфекции, так как вирусы способны блокировать М₂-холинорецепторы, что в результате приводит к гиперреактивности и бронхоспазму. Дети с БА чаще, чем их здоровые сверстники, болеют вирусными заболеваниями дыхательных путей, поэтому такой механизм повреждения холинергической иннервации характерен для детей.

Таким образом, одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии М₁- и М₃-рецепторов или снижение экспрессии М₂-рецепторов) (рис. 2) [15].

ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Антихолинергические препараты способны расширять бронхи как путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях, так и путем блокады бронхоконстрикции, вызванной вдыханием раздражающих веществ или воздействием респираторных вирусов.

Например, в эксперименте было показано, что тиотропий диссоциирует с М₁- и М₃-рецепторами в 100 раз медленнее, чем ипратропий, и, напротив, очень быстро с М₂-рецепторами. Это определяет уникальную кинетическую селективность тиотропия в отношении М₃- и М₁-рецепторов и минимальное взаимодействие с М₂-рецепторами. Медленная же диссоциация тиотропия с М₃-рецепторами гладкомышечных клеток дыхательных путей объясняет продолжительность действия препарата,

дающую возможность его однократного применения в сутки. Было установлено также, что холиноблокирующее действие тиотропия примерно в 10 раз превосходит таковое у ипратропия, который с успехом много лет применяется в детской практике (в т. ч. в составе комбинированного препарата Беродуал).

Тиотропий – это ингаляционный антихолинергический препарат длительного действия, селективный и обратимый антагонист мускариновых рецепторов. В клинических исследованиях доказано, что тиотропий в течение 24 часов сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию [16].

При изучении механизма действия тиотропия *in vivo* в модели БА у мышей было показано значимое снижение воспаления в дыхательных путях и продукции провоспалительных цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [17]. Сходный эффект был показан на модели БА у морских свинок в исследовании, в котором изучали влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов, индуцированные провокацией аллергеном [18]. Показано, что селективная блокада тиотропием мускариновых рецепторов перед провокацией аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропий уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии

Таким образом, механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на М₃-холинорецепторы, но может включать и влияние на аллергическое воспаление.

Положительно заряженный N-четырёхзамещенный аммоний в структуре тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность.

Для доставки тиотропия в дыхательные пути разработан уникальный жидкостный ингалятор Респимат. Респимат не требует от пациента строгой синхронизации вдоха с активацией устройства или выполнения особого дыхательного маневра, что позволяет использовать Респимат у детей с 6-летнего возраста, при этом он способен обеспечить высокую легочную депозицию (более 50%) [19]. Это происходит за счет снижения скорости аэрозоля на выходе из ингалятора до 0,8 м/с и увеличе-

ния времени выделения аэрозоля до 1,5 с [20]. Эти особенности жидкостного ингалятора Респимат позволяют снизить потери препарата в глотке и ротовой полости, достичь оптимального для доставки в нижние дыхательные пути размера частиц аэрозоля и значимо увеличить количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. Респимат на сегодняшний день признается экспертами одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути, в т. ч. для детей и подростков [21–24].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТИОТРОПИЯ ПРИ БА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В последние годы опубликованы результаты крупномасштабных клинических исследований тиотропия у детей и подростков с недостижимым, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, контролем БА [25–28]. В этих исследованиях доказано, что назначение тиотропия позволяет улучшить функцию легких и контроль заболевания.

Исследование эффективности тиотропия у 398 подростков 12–17 лет с БА средней степени тяжести, получающих в качестве базисной терапии как минимум ИГКС, показало, что добавление тиотропия (2,5 и 5 мкг/сут) в течение 48 недель приводит к значимому улучшению функции легких, при этом наибольший эффект достигался при использовании дозы 5 мкг/сут. По показателям безопасности и переносимости тиотропий был сопоставим с плацебо [25]. Эти данные согласуются с результатами исследований на взрослых и свидетельствуют в пользу назначения тиотропия Респимат для лечения подростков со среднетяжелой симптоматической БА.

Одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии M_1 - и M_3 -рецепторов или снижение экспрессии M_2 -рецепторов)

Дополнительные свидетельства в пользу назначения тиотропия Респимат пациентам с неконтролируемой БА получены в исследовании у 392 подростков в возрасте 12–17 лет с тяжелой БА [26]. Исходно пациенты получали комбинации ИГКС (высокие/средние дозы) с одним или двумя контролирующими препаратами (ДДБА, АЛП и др.). Авторы сделали вывод, что тиотропий Респимат, назначаемый в режиме «2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в день» в дополнение к базисной терапии, включающей ИГКС, можно рассматривать в качестве альтернативы для увеличения объема терапии у подростков с тяжелой симптоматической астмой, при этом безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо.

Эффективность и безопасность тиотропия изучена также у детей в возрасте 6–11 лет с БА средней (403

пациента – 48 недель терапии) и тяжелой степени тяжести (401 пациент – 12 недель терапии) [27, 28]. В этих исследованиях также были получены убедительные свидетельства об эффективности тиотропия Респимат при добавлении к ИГКС-содержащей базисной терапии для улучшения контроля среднетяжелой и тяжелой БА у детей при хорошей переносимости такой терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРОПИЯ У ДЕТЕЙ С БА

Результаты данных исследований позволили экспертам GINA включить тиотропий в программу лечения у детей и подростков с историей обострений БА на 4-й и 5-й ступенях терапии [2]. Добавление тиотропия Респимат может служить альтернативой увеличению дозы ИГКС, а у пациентов с непереносимостью β_2 -агонистов – ДДБА на 4-й ступени. Тиотропий Респимат является более универсальным и доступным вариантом терапии по сравнению с использованием моноклональных анти-IgE или антиинтерлейкин-5 антител на 5-й ступени терапии.

Тиотропий в виде раствора для ингаляций (жидкостный ингалятор Спирива Респимат) был одобрен в ряде европейских стран и в США к применению у детей с неконтролируемой БА в дополнение к терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА, сначала с возраста 12 лет, а с 2017 г. – с 6 лет (<http://www.fda.gov/>).

В РФ применение тиотропия Респимат рекомендовано в качестве дополнительной поддерживающей терапии у больных БА старше 6 лет, у которых сохраняются симптомы заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС, для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [29].

В преддверии пересмотра Национальных клинических рекомендаций Совет экспертов Педиатрического респираторного общества под председательством профессора Н.А. Геппе выработал резолюцию, описывающую применение тиотропия (Спирива Респимат) в детской практике [24].

В заключении Совета экспертов указывается:

Рекомендуется добавить тиотропий Респимат в дозе 5 мкг/сут к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Оценку эффективности тиотропия Респимат следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии.

Добавление тиотропия Респимат к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.).

Тиотропий Респимат сопоставим с β_2 -агонистами длительного действия по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами: воздействие табачного

Спирива® Респимат®: теперь и для детей

СПИРИВА®
РЕСПИМАТ®
(тиотропий)



Показатели
безопасности сопоставимы
с плацебо^{1,2}

Способствует
улучшению функции
легких^{1,2}

с 6 лет³

Спирива® Респимат® показан в качестве
дополнительной к ИГКС поддерживающей
терапии у пациентов с бронхиальной астмой
с 6 лет, для:

уменьшения симптомов

улучшения качества жизни

снижения частоты обострений^{3,4}

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. **ССЫЛКИ:** 1. Stanley J. Szefer et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol 2017; 2. O Schmidt, E.Hamelmann., C. Vogelberg et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. Thorax 2016, 71 Suppl 13 A167 Abstr P156; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива® Респимат®; 4. <http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/FinalRes20jun2017.pdf>

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® РЕСПИМАТ®. **Международное название:** тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: тиотропий - 2,5 мкг (тиотропия бромид моногидрат - 3,1235 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких, поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с 6 лет с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **Осторожность:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к любому компоненту этого препарата, к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (6 мкг/терапевтическая доза) один раз в день, в одно и то же время суток. **Побочное действие:** часто (≥1/100, <1/10): незначительная переходящая сухость слизистой оболочки глотки. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

дыма, обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы.

Рекомендуемый режим применения тиотропия (Спирива Респимат) у детей старше 6 лет и подростков следующий: две ингаляционные дозы по 2,5 мкг из ингалятора Респимат один раз в день в одно и то же время [2].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время арсенал терапевтических средств для терапии

тяжелой и среднетяжелой БА у детей старше 6 лет расширился за счет возможности применения антихолинергического препарата тиотропия Респимат. Это существенно расширяет наши возможности для контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни детей и снижения риска тяжелых и жизнеугрожающих обострений БА.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Pijenburg M, Karin C, Lødrup Carlsen. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine, 2013: 316-27.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com. Ссылка активна на 06.09.2017.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы./ The federal guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2016. www.pulmonology.ru.
- Chuchalin AG, Khatayev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federations. *International Journal of COPD*, 2014, 9: 963-974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. /National program "Bronchial asthma in children. The strategy for the prevention and treatment" 5th ed., revised and enlarged. М.: Original-maket, 2017. 160 p.
- Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*, 2017, (4-5): 71-78. /Kurbacheva OM, Galitskaya MA. The role of anti-leukotriene drugs in anti-inflammatory therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal*, 2017, (4-5): 71-78.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf ссылка активна на 26 апреля 2018. / The Russian Federation Ministry of Health clinical guidelines "Bronchial Asthma in Children" (2017 revision) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf the link is active on April 26, 2018.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003 Mar 29, 361(9363): 1071-6.
- Stempel DA, Rappioui IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med*, 2016 May 12, 374(19): 1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. Epub 2016 Mar 6.
- Haddad el-B, Rousell J. Regulation of the expression and function of the M2 muscarinic receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19(8): 322-327.
- Joos GF. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2000, 55(5): 411-414.
- Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci*, 1993, 52(5-6): 537-544.
- Joos GF. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2000, 55(5): 411-414.
- Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *References Pharmacol Ther*, 2003, 98(1): 59-69.
- Ayala LE, Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest*, 1989, 96(6): 1285-1291.
- Barnes PJ. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(4): 733-40.
- Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(8): 1266-1275.
- Buels KS, Jacoby DB, Fryer AD. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1501-1514.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Rеспимат Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 264-72.
- Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J*, 1998, 12(6): 1346-53.
- Княжеская Н.П. Место пролонгированных холинолитиков при бронхиальной астме *Справочник поликлинического врача*, 2010, 11: 32-36. /Knyazheskaya NP. The role of prolonged cholinolytics in bronchial asthma. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2010, 11: 32-36.
- Ненасшева Н.М. Новые возможности достижения контроля с помощью тиотропия бромиде. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 29: 4-13. /Nenasheva NM. New opportunities to achieve control using tiotropium bromide. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2014, 29: 4-13.
- Ненасшева Н.М. Лечение «трудной» бронхиальной астмы: новые возможности с тиотропием. *Астма и аллергия*, 2015, 2: 27-31. /Nenasheva NM. Treatment of «difficult» bronchial asthma: new opportunities with tiotropium. *Astma i Allergiya*, 2015, 2: 27-31.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*, 2017, 12(4): 77-84. /Geppe NA, Kolosova NG, Arkhipov VV, et al. The use of tiotropium as add-on treatment to the background therapy of bronchial asthma in children. Opinion of the Council of Experts of the Pediatric Respiratory Society. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*, 2017, 12 (4): 77-84.
- Hamelmann E et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(2): 441-450.
- Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unsel A, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*, 2017 Jan 11, 49(1).
- Szeftler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2017 Feb 9. pii: S0091-6749(17)30218-X. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
- Vogelberg C, Laki I, Schmidt O, E Hamelmann. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Rеспимат® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *European Respiratory Journal*, 2016, 48: PA4399. (CanoTinA-астма®, NCT01634139).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива® Респимат® Регистрационный номер: ЛП-000890./ Patient Information Leaflet for Spiriva® Rеспимат® Registration number: LP-000890.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суровенко Татьяна Николаевна – д.м.н., профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, Приморский край, г. Владивосток

Глушкова Евгения Федоровна – врач аллерголог-иммунолог научно-консультативного отделения ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва