

Правильный режим терапии и корректная техника ингаляции – слагаемые успеха при бронхиальной астме в эпоху COVID-19

Ю.Г. Белоцерковская[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

А.Г. Романовских, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

И.П. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение контролируемого состояния, т. е. сведение к минимуму бремени симптомов и риска обострений. Множество факторов препятствует достижению этой цели: несоблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии, влияние сопутствующих заболеваний, воздействие триггеров, низкая приверженность пациента к назначенному лечению, нарушение техники ингаляции. В целом у пациентов с БА не отмечается существенной разницы в риске госпитализации или смертности из-за COVID-19. Вместе с тем исследования показывают, что неаллергическая БА, тяжелая БА, БА в сочетании с ожирением, отсутствие адекватной базисной терапии могут создавать наибольший риск заражения и тяжелых клинических исходов COVID-19. БА может быть предиктором пролонгированного периода интубации при тяжелой дыхательной недостаточности на фоне COVID-19, особенно у лиц моложе 65 лет. Эксперты GINA сходятся во мнении, что в период пандемии особенно важно, чтобы больные БА продолжали прием базисной терапии, включая ингаляционные кортикостероиды (ИКС), как предписывается рекомендациями. Терапия ИКС в комбинации с β₂-агонистами длительного действия (ДДБА) является основным фармакологическим методом лечения БА средней и тяжелой степени у подростков и взрослых. Режим единого ингалятора с применением комбинации ИКС/формотерол связан с более низким риском тяжелых обострений БА по сравнению с поддерживающим лечением ИКС/ДДБА в сочетании с КДБА по потребности. Исследования показывают, что техника ингаляционного маневра способна в значительной мере повлиять на успех терапии БА. Большое разнообразие порошковых ингаляторов (ПИ) вызывает проблемы с выбором и использованием пациентами.

Ключевые слова: неконтролируемая бронхиальная астма, COVID-19 и бронхиальная астма, режим единого ингалятора, будесонид/формотерол, порошковый ингалятор

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Правильный режим терапии и корректная техника ингаляции – слагаемые успеха при бронхиальной астме в эпоху COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(18):122–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-122-130>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correct treatment regimen and inhalation technique are the components of success in bronchial asthma in the era of COVID-19

Yulia G. Belotserkovskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>, belo-yuliya@yandex.ru

Anna G. Romanovskikh, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

Igor P. Smirnov, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The goal of Asthma treatment is to achieve a controlled condition, that is, to minimize the burden of symptoms and the risk of exacerbations. Many factors hinder the achievement of this goal: non-compliance with recommendations for drug therapy, the influence of concomitant diseases, the impact of triggers, low patient adherence to prescribed treatment, violation of inhalation technique. In general, there is no significant difference in the risk of hospitalization or mortality due to COVID-19 in patients with Asthma. At the same time, studies show that non-allergic Asthma, severe Asthma, Asthma in combination with obesity, lack of adequate basic therapy can create the greatest risk of infection and severe clinical outcomes of COVID-19. Asthma can be a predictor of a prolonged intubation period in severe respiratory failure during COVID-19, especially in people younger than 65 years. GINA experts agree that during a pandemic, it is especially important that patients with Asthma continue taking basic therapy, including inhaled corticosteroids (ICS), as prescribed by the recommendations. ICS therapy in combination with long-acting β₂-agonists (LABA) is the main pharmacological method of treating moderate and severe Asthma.

in adolescents and adults. A single inhaler regimen with the use of a combination of ICS/formoterol is associated with a lower risk of severe exacerbations compared with supportive treatment of ICS/LABA in combination with SABA on demand. Studies show that the technique of inhalation maneuver can significantly affect the success of therapy. A wide variety of DPI causes problems with the choice and use by patients.

Keywords: uncontrolled Asthma, COVID-19 and Asthma, Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy, budesonide/formoterol, dry powder inhaler

For citation: Belotserkovskaya Yu.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Correct treatment regimen and inhalation technique are the components of success in bronchial asthma in the era of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):122–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-122-130>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний у людей всех возрастов, характеризующееся широким спектром респираторных симптомов и вариабельным ограничением воздушного потока. В различных странах от 1 до 21% граждан живут с диагнозом БА [1]. Около 300 млн людей по всему миру страдают БА, а к 2025 г. их число может увеличиться до 400 млн [2]. Оптимистичные сообщения о снижении в некоторых странах числа госпитализаций и смертей по причине БА не меняют тот факт, что глобальное бремя, связанное с обострениями и ежедневными клиническими проявлениями, возросло за последние 20 лет на 30% [3, 4].

БА является следствием сложных взаимодействий генетических механизмов и факторов окружающей среды и характеризуется неоднородностью клинической картины, типа и интенсивности воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Цель лечения БА – достижение контролируемого состояния, т. е. сведение к минимуму бремени симптомов и риска обострений. Поддержания полного контроля можно добиться у значительной части пациентов. Этому способствуют обновляемые стандарты лечения БА, составляющие основу современных зарубежных и отечественных руководств. Однако существует доля больных БА, у которых возможность достижения полного контроля над заболеванием остается трудно выполнимой задачей.

COVID-19 И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Рефрактерная БА может рассматриваться в программе БА тяжелого течения, характеризующейся сохранением клинических проявлений (*табл.*). Однако, прежде чем назвать течение БА тяжелым или рефрактерным, требуется предварительное исключение альтернативного диагноза, устранение влияния сопутствующих заболеваний, предотвращение воздействия триггерных факторов, достижение высокой приверженности пациента к назначенному лечению, улучшение техники ингаляций [5].

Респираторные вирусные инфекции являются одним из самых значимых триггеров обострения и снижения уровня контроля БА. Пандемия, вызванная новым коро-

● **Таблица.** Клинические характеристики неконтролируемой бронхиальной астмы [6]

● **Table.** Clinical characteristics of uncontrolled asthma [6]

Пункт п	Характеристики
1	Количество баллов по ACQ >1,5; количество баллов по ACT <20
2	Частые (2 и более в течение предыдущего года) тяжелые обострения, требующие применения системных кортикостероидов (курсами ≥3 дней)
3	Эпизоды (1 и более в течение предыдущего года) госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии, применения методов неинвазивной вентиляции легких
4	Ограничения воздушного потока: ОФВ ₁ <80% от должных значений при отношении ОФВ ₁ /ФЖЕЛ ниже границы нормальных значений

Примечание. ACQ – Asthma Control Questionnaire (Опросник по контролю над астмой), ACT – Asthma Control Test (Тест по контролю над астмой), ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

навирусом SARS-CoV-2, высветила новые проблемы, связанные с взаимодействием вируса и процессами, происходящими в дыхательных путях человека с БА. Пациенты с БА и аллергическими заболеваниями, как правило, подвержены большему риску более тяжелых исходов при респираторных вирусных инфекциях [7]. Кроме того, если БА плохо контролируется, то вирус-индуцированное обострение может протекать тяжелее [8]. Это может быть связано с дефицитом врожденных противовирусных иммунных реакций, в том числе снижением выработки интерферонов α-, β- и λ-клетками респираторной системы, что сопряжено с большей тяжестью обострения БА [9–11].

Однако в последнее время накопились данные, свидетельствующие о том, что распространенность аллергических заболеваний и БА у пациентов с COVID-19 ниже, чем ожидалось, в ряду других сопутствующих заболеваний и факторов риска тяжелых форм COVID-19. Результаты опубликованных исследований показывают, что распространенность БА в популяции больных COVID-19 варьировала от ≤1% в Китае [12, 13] до 7,4–17% в Соединенных Штатах Америки [14–16].

Важно отметить, что, несмотря на относительно высокую распространенность БА в некоторых исследованиях, не отмечалось существенной разницы в риске госпитализации или смертности из-за COVID-19 у пациентов с БА

или без нее. Так, в ретроспективном исследовании 220 (14%) из 1526 пациентов с COVID-19 имели БА. При этом БА не ассоциировалась с повышенным риском госпитализации (относительный риск 0,96; 95% ДИ 0,77–1,19) с учетом возраста, пола и других сопутствующих заболеваний. Продолжающееся применение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) тоже не увеличивало риск госпитализации (относительный риск 1,39; 95% ДИ 0,90–2,15). Уровень смертности (3,6%) в группе больных COVID-19, страдающих БА, не отличался от смертности в популяции COVID-19 без БА (4,9%) [17].

В другом проспективном исследовании с участием 1150 госпитализированных пациентов БА не ассоциировалась с тяжелым течением COVID-19. Из 257 пациентов в крайне тяжелом состоянии только у 21 (8%) в анамнезе фигурировала БА. Для сравнения, 162 (63%) и 92 (36%) пациента в этой группе страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом соответственно [18].

В дискуссии о влиянии инфекции на течение БА нередко обсуждается роль терапии ИКС. Сомнений в эффективности применения этой группы препаратов для лечения БА на сегодняшний день нет, однако некоторые авторы высказывают опасения относительно их влияния на риск развития инфекций верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями. Впрочем, в первую очередь это касается хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [19–22].

С другой стороны, появляются данные, свидетельствующие о том, что прием ИКС может иметь дополнительную пользу в борьбе с вирусными инфекциями, в особенности вызванными коронавирусом. Экспериментальные данные *in vitro* показывают, что будесонид в комбинации с гликопирронием и формотеролом, а также циклесонид могут оказывать ингибирующее действие на репликацию рибонуклеиновой кислоты (РНК) коронавируса и продукцию цитокинов [23–25].

Кроме того, имеются весьма ограниченные данные о том, что у больных БА, постоянно использующих ИКС, отмечается более низкая экспрессия ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) и клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (ТСП2) в эпителиальных клетках респираторного тракта. ТСП2 способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [26]. Эти данные нуждаются в более весомой доказательной поддержке, поскольку другие исследования показывают, что экспрессия генов АПФ2 и ТСП2 в эпителиальных клетках, выделенных из индуцированной мокроты, не отличалась у здоровых испытуемых и больных БА [27].

Вместе с тем нельзя утверждать, что наличие БА может снизить риск заражения и защитить человека от тяжелого течения COVID-19. Корейские исследователи оценили связь между положительными результатами мазков на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и аллергическими заболеваниями в большой когорте 219 959 пациентов, прошедших

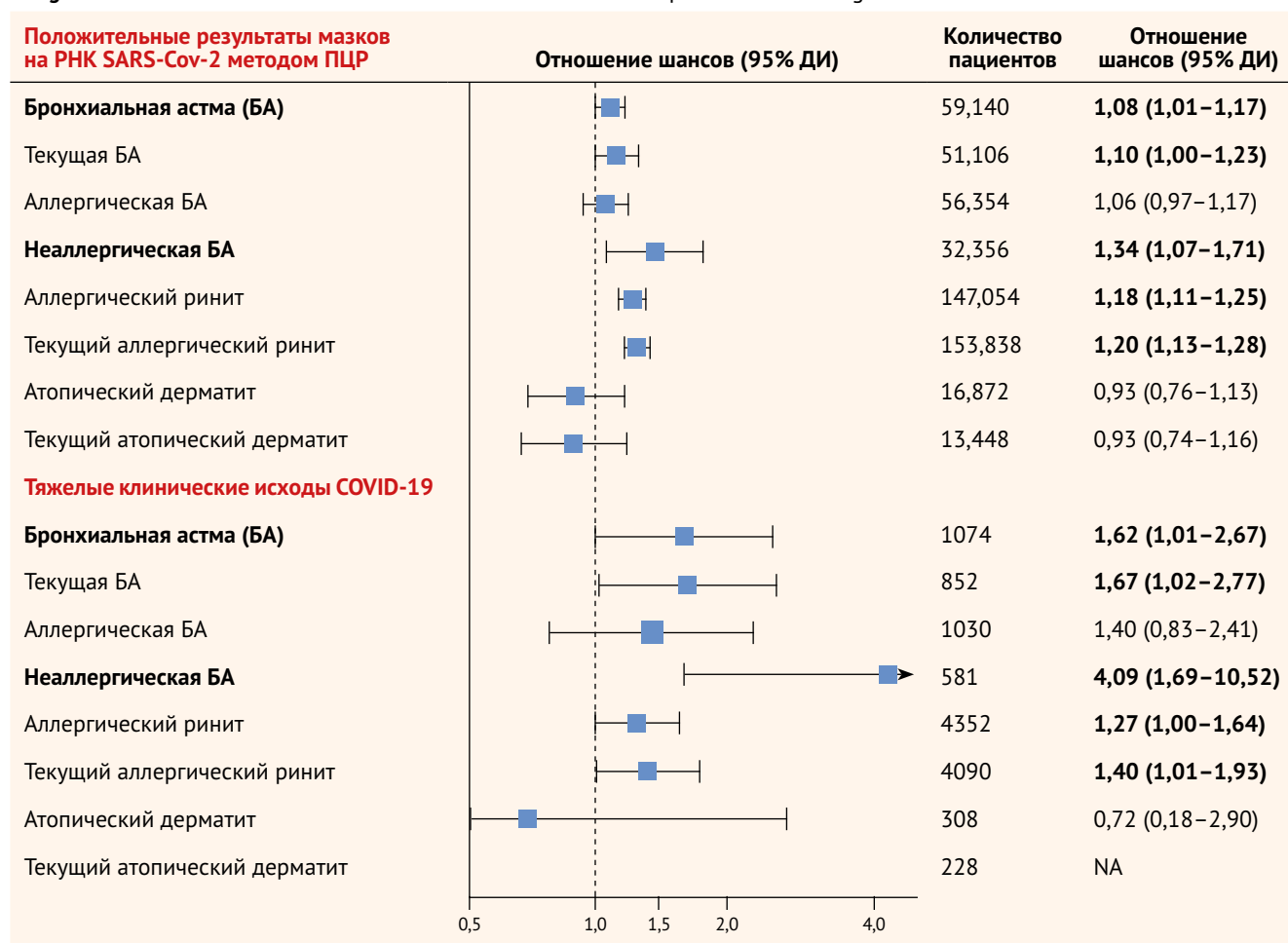
тестирование на РНК к SARS-CoV-2. Кроме того, изучалась связь между клиническими исходами COVID-19 и аллергическими заболеваниями среди 7 340 пациентов, у которых был положительный результат на РНК SARS-CoV-2. БА и аллергический ринит были связаны с повышенной вероятностью положительного результата теста на РНК SARS-CoV-2 и худшими клиническими исходами (т. е. госпитализацией в отделение интенсивной терапии, инвазивной вентиляцией легких и смертью). Аллергический ринит был связан с более длительным пребыванием в стационаре. Важно, что пациенты с неаллергической БА имели наибольший риск положительного результата теста на РНК SARS-CoV-2 и тяжелых клинических исходов COVID-19, в сравнении с пациентами с аллергической БА (рис. 1) [28]. На рис. 1 показана связь аллергических заболеваний с результатами теста на РНК SARS-CoV-2 (первичная конечная точка) среди 291 959 пациентов и связь аллергических заболеваний с клиническими исходами COVID-19 (вторичная конечная точка) среди 7340 пациентов, у которых был положительный результат на SARS-CoV-2. Тяжелые клинические исходы COVID-19 включали госпитализацию в отделение интенсивной терапии, инвазивную вентиляцию легких или смерть.

В ряду важных обстоятельств, обуславливающих риски неблагоприятного течения и исхода COVID-19, называют тяжелую БА (в первую очередь речь идет о тех пациентах, которые получают терапию в объеме 4/5 ступени согласно ступенчатой терапии GINA), БА в сочетании с ожирением и отсутствие адекватной базисной терапии. БА упоминается также в качестве предиктора пролонгированного периода интубации при тяжелой дыхательной недостаточности на фоне COVID-19, особенно у лиц моложе 65 лет [29, 30].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Несомненно, использование ИКС улучшает контроль и снижает частоту обострений БА. В связи с этим, пациенты, отказывающиеся от использования ИКС из-за опасений по поводу иммуносупрессии, инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, подвергают себя более значительному риску, связанному с ухудшением течения БА. Эксперты Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) сформировали дополнительные рекомендации, касающиеся терапии БА в условиях пандемии COVID-19. Согласно этим рекомендациям, больные БА должны продолжать прием базисной терапии, включая ИКС, как предписано их врачом. При обострении БА может назначаться короткий курс пероральных кортикостероидов, если это определено индивидуальным планом или рекомендовано лечащим врачом, чтобы предотвратить серьезные последствия. При необходимости длительного применения системных кортикостероидов лечение должно быть продолжено в минимально возможной дозе, необходимой для снижения риска тяжелых приступов/обострений БА.

● **Рисунок 1.** Риск инфицирования и клинические исходы COVID-19 у пациентов с аллергическими заболеваниями
 ● **Figure 1.** Risk of infection and clinical outcomes of COVID-19 in patients with allergic diseases



Примечание. NA – не применимо. ДИ – доверительный интервал. Ось x указывает логарифмическую шкалу [28].

Использование биологических препаратов должно быть продолжено у пациентов с тяжелой БА, чтобы максимально ограничить потребность в системных кортикостероидах. Следует по возможности избегать использования небулайзеров из-за повышенного риска распространения COVID-19. Предпочтительно использовать дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (pMDI) со спейсером. Поддерживающая ингаляционная терапия БА не должна прекращаться ни амбулаторно, ни во время госпитализации¹.

Таким образом, экспертное сообщество указывает на необходимость поддержания хорошего контроля БА для снижения рисков, связанных с пандемией COVID-19. При этом должны использоваться общепринятые инструменты, включающие четкое следование существующим рекомендациям. Терапия ИКС в комбинации с β 2-агонистами длительного действия (ДДБА) является основным фармакологическим методом лечения БА средней и тяжелой степени у подростков и взрослых². Рекомендованы 2 схемы лечения с применением ИКС/ДДБА

для пациентов на ступенях лечения 3, 4 и 5: комбинация ИКС/формотерол с одним ингалятором в качестве поддерживающей терапии и терапии для купирования симптомов (режим единого ингалятора) или ИКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс β 2-агонист короткого действия (КДБА) в качестве симптоматического средства (ИКС/ДДБА + КДБА) (рис. 2). При этом ИКС/формотерол по потребности является предпочтительным средством для купирования симптомов, за исключением случаев, когда поддерживающая комбинация ИКС/ДДБА включает бронходилататор, отличный от формотерола.

Недавно опубликованные метаанализы рандомизированных клинических исследований предоставили убедительные доказательства, что у подростков и взрослых с БА режим единого ингалятора связан с более низким риском тяжелых обострений БА по сравнению с поддерживающим лечением ИКС/ДДБА в сочетании с КДБА по потребности [31, 32]. При этом преимущество режима единого ингалятора отмечалось независимо от поддерживающей ежедневной дозы ИКС. В случае, когда поддерживающая доза ИКС в обоих режимах терапии была одинаковой, отмечалось снижение риска обострения на 32%. Если же в группе ИКС/ДДБА + КДБА

¹ COVID-19: GINA Answers to frequently asked questions on asthma management March 25, 2020. Available at: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management>.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>.

применялась более высокая доза ИКС, то риск обострения снижался на 23%.

Целью еще одного недавнего метаанализа, включающего 5 рандомизированных клинических исследований, была оценка результатов перевода пациента с режима фиксированного дозирования ИКС/ДДБА в сочетании с симптоматическим применением КДБА на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол для базисной и симптоматической терапии (рис. 3) [33]. В целом было включено 4863 пациента (3034 (62,4%) женщины; средний возраст 39,8 года) с неконтролируемой БА. Перевод с терапии ступени 3

по GINA в режиме ИКС/ДДБА + КДБА (n = 1950) на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол ступени 3 или 4 был связан с увеличением времени до первого тяжелого обострения БА с уменьшением риска на 29% по сравнению с переходом на режим ИКС/ДДБА + КДБА ступени 4 (отношение рисков 0,71; 95% ДИ 0,52–0,97). Кроме того, для пациентов с неконтролируемой БА, получающих терапию в объеме ступеней 3 и 4 (n = 2913), переход на режим единого ингалятора с использованием комбинации будесонид/формотерол был связан с увеличением времени до первого тяжелого обострения БА и снижением риска на 30%

● **Рисунок 2.** Ступенчатый подход к лечению бронхиальной астмы у взрослых и подростков*

● **Figure 2.** Stepwise approach to asthma management in adults and adolescents*

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA 2022. Взрослые и подростки старше 12 лет

Персональное лечение бронхиальной астмы:

Оценка состояния, лечение, мониторинг

ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, сГКС – системные глюкокортикостероиды, СИТА КДП – сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли, IgE – иммуноглобулин E, ИЛ – интерлейкин, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Базисная терапия и предпочтительный препарат для купирования симптомов

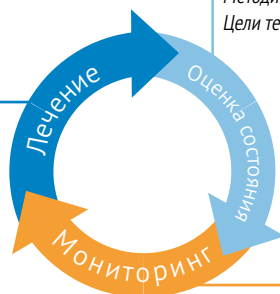
(Схема 1). Применение ИГКС-формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

Базисная терапия и альтернативный препарат для купирования симптомов

(Схема 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии

Другая базисная терапия

Симптомы
Обострения
Нежелательные эффекты
Функция легких
Удовлетворенность пациента



Подтверждение диагноза при необходимости
Контроль симптомов и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
Сопутствующие заболевания
Методика ингаляций и приверженности режиму лечения
Цели терапии и предпочтения пациента

Воздействие на модифицируемые факторы риска
Коррекция сопутствующих заболеваний
Нефармакологические методы терапии
Медикаментозная терапия (с повышением или снижением объема, переходом между схемами)
Образование и обучение

Ступень 1-2
Низкие дозы ИГКС-формотерол

Ступень 3
Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 4
Низкие дозы ИГКС-формотерол (базисная терапия)

Ступень 5
Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа $\pm$ анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти ИЛ5/5R
Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-формотерол

Препарат для купирования симптомов: низкие дозы ИГКС-формотерол

Ступень 1
ИГКС каждый раз при применении КДБА

Ступень 2
Низкие дозы ИГКС

Ступень 3
Низкие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 4
Средние/высокие дозы ИГКС-ДДБА (базисная терапия)

Ступень 5
Добавить ДДАХ
Направить на оценку фенотипа $\pm$ анти-IgE, анти-ИЛ4R, анти ИЛ5/5R
Рассмотреть возможность высокой дозировки ИГКС-ДДБА

Препарат для купирования симптомов: КДБА

Низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА или ежедневно АЛТР или +СИТА КДП

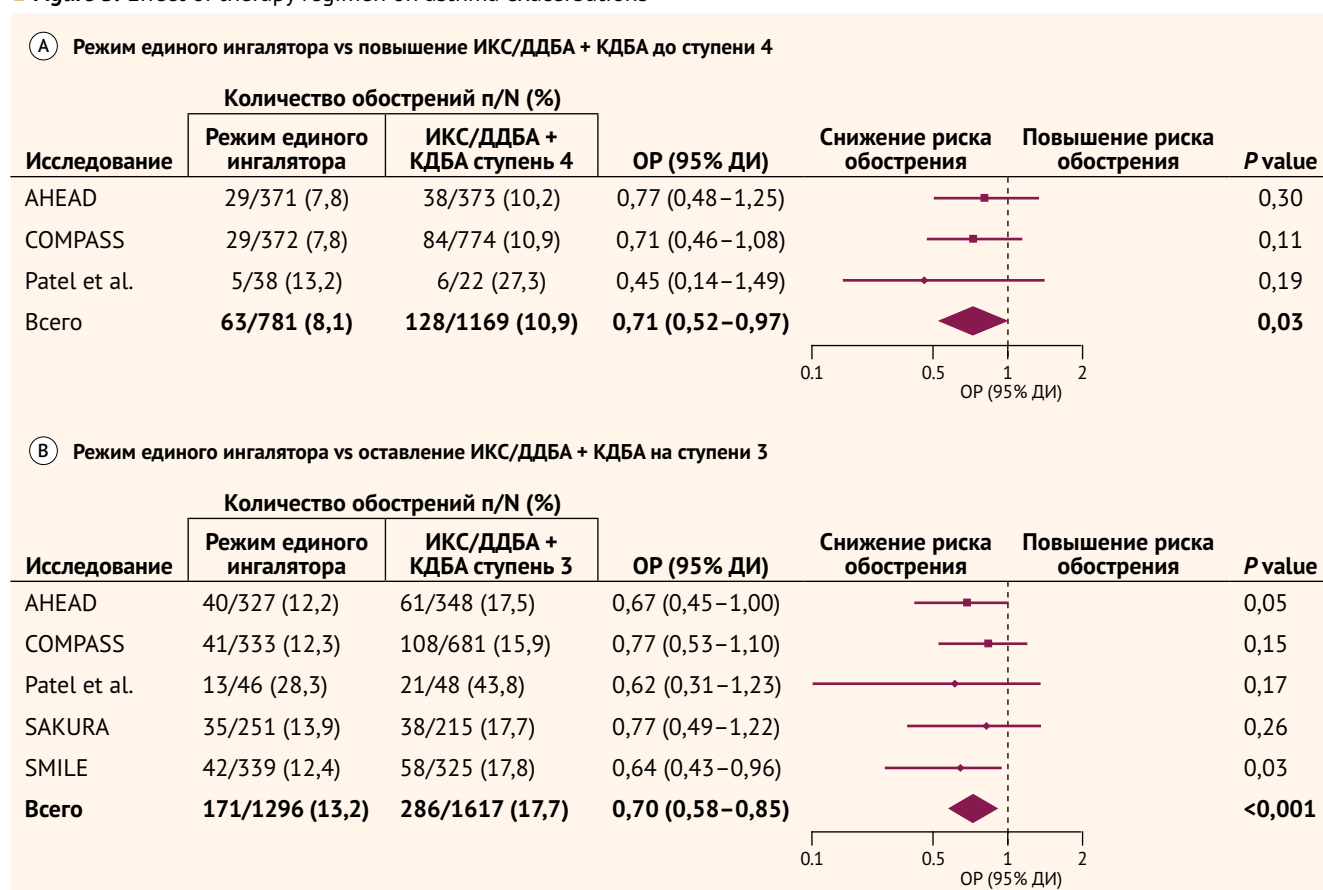
Средние дозы ИГКС, или +АЛТР или +СИТА КДП

+ДДАХ или АЛТР или перейти на высокие дозы ИГКС

+азитромицин (взрослые) или АЛТР, + низкие дозы сГКС, но учитывать НЯ

*Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>.

● **Рисунок 3.** Влияние режима терапии на обострения бронхиальной астмы
 ● **Figure 3.** Effect of therapy regimen on asthma exacerbations



по сравнению с продолжением исходного объема терапии (отношение рисков 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85).

Режим единого ингалятора – режим терапии БА, при котором фиксированная комбинация будесонид/формотерол применяется для поддерживающей и симптоматической терапии; режим ИКС/ДДБА + КДБА – режим терапии БА, при котором фиксированная комбинация ИКС/ДДБА применяется для поддерживающей терапии и КДБА применяется для симптоматической терапии [33].

К сожалению, успех терапии БА зависит не только от адекватности объема и режима назначаемой врачом терапии. Строгость соблюдения пациентом предписаний врача может зависеть от множества факторов, связанных с самим препаратом, устройством для доставки препарата в дыхательные пути, психологическими и социальными мотивами. За неэффективностью лечения БА могут скрываться вполне очевидные причины, такие как отсутствие у пациента приверженности к назначенному лечению и нарушение техники ингаляционного маневра [34]. За нежеланием пациента соблюдать рекомендации врача могут скрываться: слишком сложный режим приема, путаница в предназначении ингаляторов, непонимание обоснованности приема ИКС, отсутствие явного немедленно эффекта от приема ИКС, боязнь развития побочных реакций, связанных с приемом ИКС, нежелание вообще использовать лекарственные препараты, высокая стоимость препаратов [35].

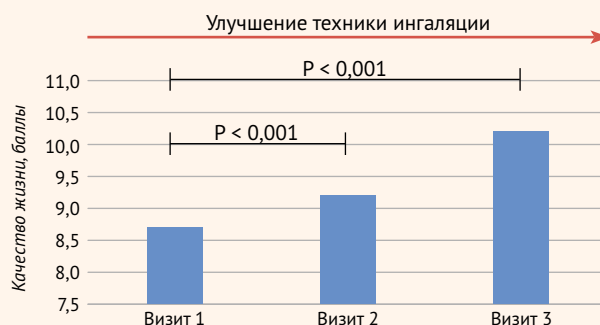
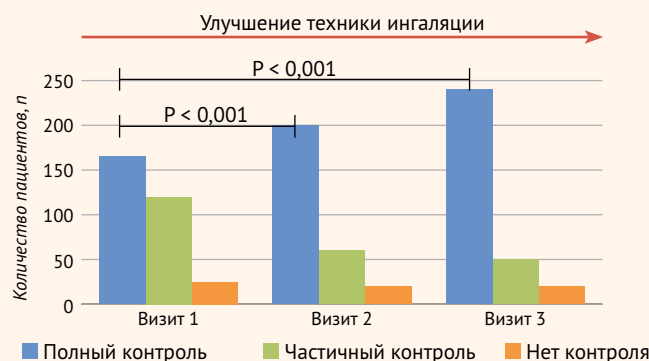
К ВОПРОСУ О ТЕХНИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯТОРОВ

В реальной клинической практике, в особенности в период пандемии, когда встречи пациента с врачом происходят редко, не проводятся регулярные тренинги по использованию ингаляторов (или не проводятся вообще) и редко объясняется важность соблюдения правил и режима приема препаратов, мы часто сталкиваемся с неэффективностью лечения. Оказывается, до 76% пациентов, использующих дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), и до 94% – пользующихся порошковыми ингаляторами (ПИ), допускают по крайней мере одну техническую ошибку при каждом применении ингалятора, причем 25% из них никогда не обучались правилам использования устройства [36, 37]. Отсутствие выдоха перед ингаляцией, плохая координация вдоха с активацией ингалятора (в случае ДАИ), недостаточная/избыточная сила вдоха – вот основной, но не исчерпывающий, перечень факторов, обуславливающий уменьшение дозы препарата (из максимально доступной выпущенной), способного проникнуть в дыхательные пути и оказать противовоспалительное или бронхолитическое действие.

Исследования показывают, что техника ингаляционного маневра способна в значительной мере повлиять на успех терапии БА. Детальное обучение технике ингаляционного маневра и регулярный контроль могут улучшить

● **Рисунок 4.** Изменение уровня контроля и качества жизни пациентов с бронхиальной астмой при обучении и регулярном ежемесячном контроле техники ингаляции назначенных препаратов [38]

● **Figure 4.** Changes in the level of control and quality of life of patients with asthma in training and regular monthly monitoring of the inhalation technique of prescribed drugs [38]

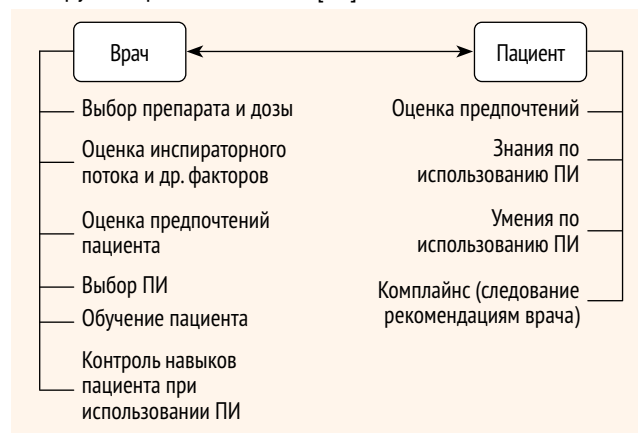


шить результат лечения при использовании любого устройства, включая аэрозольный, однократный и многократный порошковые ингаляторы. Вот почему целесообразно создание образовательных программ, направленных на совершенствование техники ингаляции с помощью различных устройств, что приведет к улучшению долгосрочного контроля заболеваний и улучшению качества жизни пациентов. Наблюдательное исследование с участием 312 пациентов с БА или ХОБЛ показывает, как меняются уровень контроля и качество жизни пациентов при обучении и регулярном ежемесячном контроле техники ингаляции с применением многократного порошкового ингалятора Турбухалер (рис. 4). Значительное улучшение техники ингаляции было достигнуто после 3-го визита по сравнению с первым, о чем свидетельствовало изменение оценки по 7-ступенчатой шкале использования ингалятора (5,94 и 6,82 балла соответственно; $p < 0,001$). Улучшение контроля заболевания достоверно возросло с 1-го по 2-й визит (53,9 и 74,5% соответственно; $p < 0,001$) и с 2-го по 3-й визит (74,5 и 77% соответственно; $p < 0,001$). Субъективная оценка пациентами симптомов БА и качества жизни значительно улучшилась с 1-го по 3-й визит ($p < 0,001$) [38].

Однократные (капсульные) ПИ требуют больше шагов для проведения ингаляционного маневра. Однако при правильном применении особенности капсульных ПИ могут превратиться в преимущества. Так, однократный капсульный ПИ «Инхалер CDM», применяемый для доставки фиксированной комбинации будесонида/формотерола (Формисонид), обладает рядом особенностей, повышающих приверженность пациента назначенной терапии: доза строго фиксирована, пациент имеет визуальный контроль благодаря прозрачной капсуле и уверенность в доставленной дозе (опустошение капсулы после ингаляции), не требуются координация вдоха и активация ингалятора (активируется вдохом). Пациент видит, как вдыхает препарат, слышит, как идет высвобождение препарата за счет вибрации капсулы при вдохе, ощущает поступление препарата в дыхательные пути. Все это позволяет создавать высокую легочную депозицию препарата [39, 40].

● **Рисунок 5.** Факторы, определяющие эффективность ингаляционной терапии с помощью ПИ [41]

● **Figure 5.** Determinants of the effectiveness of inhalation therapy with powder inhalers [41]



ПИ уже несколько лет доминируют на рынке ингаляционных препаратов во многих странах. Это связано с многочисленными преимуществами ПИ и разработкой новых, обычно улучшенных устройств. Большое разнообразие ПИ вызывает проблемы с выбором и использованием ингаляторов пациентами с БА. Ошибки, допущенные при использовании ПИ, приводят ко многим клиническим последствиям и важным экономическим эффектам. Выбор оптимального ПИ для конкретного пациента в равной степени зависит как от компетенции врача, так и от предпочтений и компетенций пациента (рис. 5). Эти элементы в конечном итоге определяют правильность техники ингаляции пациента и его приверженность терапии. Все это повышает эффективность и безопасность ингаляционной терапии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучший способ снизить риск ухудшения контроля и обострения БА вследствие неблагоприятного воздействия триггеров, включая вирусную инфекцию, – это следовать рекомендациям по медикаментозной терапии БА. Для лечения пациентов доступен ряд препаратов, пред-

назначенных для обеспечения длительного контроля и облегчения симптомов. ИКС являются основой лечения и должны комбинироваться с ДДБА у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания. У значительной части пациентов предпочтение следует отдавать режиму единого ингалятора, для этого применяется комбинация, содержащая формотерол в качестве бронходилатирующего компонента. Однако следует помнить, что, какой бы режим терапии не был выбран для каждого конкретного пациента, приверженность к ингаляционной

терапии является одним из ключевых факторов успешного лечения бронхообструктивных заболеваний. Вот почему оценка предпочтений пациента, обучение правильной технике ингаляции и использование преимуществ различных устройств доставки должны стать обязательным этапом после выбора объема и режима приема противовоспалительных и бронхорасширяющих препаратов. 

Поступила / Received 18.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2022

Принята в печать / Accepted 15.04.2022

Список литературы / References

- To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A.S., Bateman E.D., Cruz A.A., Boulet L.P. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;(12):204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>.
- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2).
- Cisneros Serrano C., Melero Moreno C., Almonacid Sánchez C., Perpiñá Tordera M., Picado Valles C., Martínez Moragón E. et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235–246. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.12.007>.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- Corne J.M., Marshall C., Smith S., Schreiber J., Sanderson G., Holgate S.T., Johnston S.L. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002;359(9309):831–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9).
- Jackson D.J., Trujillo-Torralbo M.B., del-Rosario J., Bartlett N.W., Edwards M.R., Mallia P. et al. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):497–500. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.028>.
- Sykes A., Edwards M.R., Macintyre J., del Rosario A., Bakhsoliani E., Trujillo-Torralbo M.B. et al. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1506–1514. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.044>.
- Wark P.A., Johnston S.L., Bucchieri F., Powell R., Puddicombe S., Laza-Stanca V. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201(6):937–947. <https://doi.org/10.1084/jem.20041901>.
- Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W. et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med*. 2006;12(9):1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>.
- Chen N., Zhou N., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med*. 2020;382(20):2012–2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
- Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A., Cummings C., Holstein R. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458–464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.
- Myers L.C., Parodi S.M., Escobar G.J., Liu V.X. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195–2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202>.
- Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.
- Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
- Yang M., Zhang Y., Chen H., Lin J., Zeng J., Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019;47(3):377–385. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1229-y>.
- Yang M., Chen H., Zhang Y., Du Y., Xu Y., Jiang P., Xu Z. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhal Toxicol*. 2017;29(5):219–226. <https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1346006>.
- Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD002991. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R., Spanevellj A., Casolari P., Marcellina A. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700451. <https://doi.org/10.1183/13993003.00451-2017>.
- Yamaya M., Nishimura H., Deng X., Sugawara M., Watanabe O., Nomura K. et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155–168. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005>.
- Matsuyama S., Kawase M., Nao N., Shirato K., Ujike M., Kamitani W. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.03.11.987016. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>.
- Jeon S., Ko M., Lee J., Choi I., Byun S.Y., Park S. et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00819–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>.
- Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A. et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor, ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>.
- Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rios C.L., Montgomery M.T. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0821OC>.
- Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>.
- Mahdavinia M., Foster K.J., Jauregui E., Andy-Nweye A.B., Khan S. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2388–2391. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.006>.
- Caminati M., Vultaggio A., Matucci A., Vianello A., Vivarelli E., Crisafulli E. Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity. *Respir Med*. 2021;176(10):6261. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106261>.
- Sobieraj D.M., Weeda E.R., Nguyen E., Coleman C.I., White C.M., Lazarus S.C. et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as

- controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485–1496. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2769>.
32. Rogliani P, Ritondo B.L., Ora J., Cazzola M., Calzetta L. SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000625. <https://doi.org/10.1183/13993003.00625-2020>.
 33. Beasley R., Harrison T., Peterson S., Gustafson P., Hamblin A., Bengtsson T., Fageras M. Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients With Poorly Controlled Asthma. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e220615. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0615>.
 34. Bush A. Severe and Difficult Asthma: Diagnosis and Management-Challenges for a Low-Resource Environment. *Indian J Pediatr*. 2022;89(2):156–162. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03952-w>.
 35. Hodder R. The paradox of adult asthma control: "Who's in control anyway?" *Can Respir J*. 2007;14(4):229–234. <https://doi.org/10.1155/2007/975134>.
 36. Molimard M., Raheison C., Lignot M., Depont F., Abouelfath A., Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*. 2003;16(3):249–254. <https://doi.org/10.1089/089426803769017613>.
 37. Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C., Voshhaar T., Corbetta L., Broeders M. et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102(4):593–604. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.11.003>.
 38. Dudvarski Ilic A., Zugic V., Zvezdin B., Kopitovic I., Cekerevac I., Cupurdija V. et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;(11):2509–2517. <https://doi.org/10.2147/COPD.S114576>.
 39. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия*. 2018;(2):21–28. Режим доступа: <https://atmosphere-ph.ru/modules.php?name=Magazines&sop=viewissue&magid=2&issueid=442>.
 40. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю. К лечению бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких: идем вперед с проверенными молекулами. *Лечебное дело*. 2020;(2):59–64. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12212>.
 41. Emeryk A., Pirożyński M., Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers – between the doctor and the patient. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):44–52. <https://doi.org/10.5603/ARM.2017.0061>.

Информация об авторах:

Белоцерковская Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; belo-yuliya@yandex.ru

Романовских Анна Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Смирнов Игорь Павлович, ассистент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Yulia G. Belotserkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; belo-yuliya@yandex.ru

Anna G. Romanovskikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Igor P. Smirnov, Assistant of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia