

ЛЕГКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Легкая бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенная форма заболевания, как правило, не склонная к прогрессированию в более тяжелые формы, но чреватая развитием обострений, вплоть до фатальных. Основой терапии персистирующей БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Но ИГКС даже при регулярном приеме не способны существенно изменить естественное течение БА и тем более привести к излечению. Пациенты с легкой БА особенно склонны к низкой приверженности постоянной терапии и к самостоятельному переходу на интермиттирующий прием ИГКС. В связи с подобной распространенной реальной практикой проведен ряд исследований, оценивающих влияние интермиттирующей терапии ИГКС на течение легкой БА. В целом результаты исследований демонстрируют снижение риска обострений, но при этом недостаточный контроль симптомов и воспаления. Созданы препараты, нацеленные на симптоматический прием фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА пациентами с легкой БА.

Ключевые слова: сабакомб, бронхиальная астма легкая, ингаляционные глюкокортикостероиды по потребности.

O.N. BRODSKAYA, PhD in medicine,

Pirogov Russian National Research Medical University

LIGHT BRONCHIAL ASTHMA: CLINICAL RECOMMENDATIONS AND REAL CLINICAL PRACTICE

Light Bronchial Asthma (BA) is the most prevalent form of the disease that, as a rule, is not inclined to progression to graver forms but involving development of exacerbations up to fatal ones. Inhalation glucocorticosteroids (IGCS) form basis of the therapy of persistent BA. But IGCS even in case of regular administration can't change the natural course of the BA and lead to cure. Patients with a light degree of BA are especially inclined to low adherence and to independent transfer to intermittent administration of IGCS. Due to similar widespread real practice a number of studies evaluating the effect of intermittent therapy of IGCS on the course of light BA are conducted. On the whole, the study results demonstrate reduction of the exacerbations risk and insufficient control of symptoms and inflammation. Drugs targeted at symptomatic administration of fixed combinations IGCS/immediate action beta-2-agonists by patients with light BA.

Keywords: sabacomb, light bronchial asthma, inhalation glucocorticosteroids as required.

Ведение пациентов с бронхиальной астмой (БА) регламентируется двумя основными документами: международной Глобальной инициативой по бронхиальной астме (GINA) [1] и российскими клиническими рекомендациями по БА [2]. В этих документах приводится практически идентичное определение БА, за исключением того, что в GINA в отношении хронического воспаления используется слово usually (обычно), что подразумевает случаи без хронического воспаления. Важно также обратить внимание на то, что в обоих определениях подчеркивается вариабельность симптомов, что, вероятно, отражает вариабельность выраженности воспаления. В начале 2017 г. в журнале «Практическая пульмонология» был опубликован документ, представляющий согласованные рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Российского респираторного общества «Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой» [3]. Этот документ детализирует лечение пациентов с легкой БА.

Классификации БА по тяжести и степени контроля во многом пересекаются в процессе первоначального обследования при впервые установленной астме. То есть и тяжесть, и уровень контроля определяются на основании выраженности симптомов и риска осложнений (в первую очередь обострений). На фоне лечения тяжесть определя-

ется по степени терапии, на которой удается достичь полного контроля. То есть исходное, основанное на симптомах отнесение БА к легкой, по истечении нескольких месяцев терапии может оказаться совершенно неверным, пациенту может потребоваться объем терапии, необходимый для лечения среднетяжелой и тяжелой БА, что, соответственно, приведет и к изменению диагноза [1, 2].

Тяжесть БА первоначально определяется по выраженности симптомов. На основании оценки частоты симптомов следует принять два принципиально важных решения: является ли БА легкой и, что более важно, является ли персистирующей или интермиттирующей [1, 2]. Интермиттирующее течение подразумевает редкие симптомы, вероятное отсутствие постоянного воспаления в дыхательных путях и, как следствие, возможность только симптоматического, а не противовоспалительного лечения. Обычно симптомы интермиттирующей БА наблюдаются при эпизодических контактах с аллергеном (пыльцевая аллергия, шерсть животных и т. д.), иногда на фоне ОРВИ. Необходимо принимать во внимание, что в данном случае определение тяжести зависит от субъективного восприятия пациентом своих симптомов и того, что, собственно, пациент считает симптомом. Перед врачом встает сложная задача подробнейшего сбора анамнеза и разграничения нюансов персистирующей и интермитти-

Рисунок 1. Классификация легкой астмы по степени тяжести и по исходным симптомам**Легкая
интермиттирующая БА**

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
- ОФВ₁ или ПСВ \geq 80% от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ₁ < 20%

**Легкая
персистирующая**

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю
- ОФВ₁ или ПСВ \geq 80% от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ₁ 20–30%

рующей БА (рис. 1). Нередко на данном этапе происходят диагностические ошибки.

Контроль БА оценивается на фоне терапии по выраженности симптомов и рискам неблагоприятных исходов: обострений, необратимой обструкции, развития побочных эффектов [1, 2]. Различают три уровня контроля: полный, частичный и отсутствие контроля. Критерии полного контроля представлены на рисунке 2. При легкой персистирующей астме возможна ситуация, когда дневные симптомы продолжают беспокоить, как и до лечения, но если симптомы отмечаются 1 раз в неделю, то это расценивается как контроль. Другими словами, критерии контроля несколько более либеральны, чем критерии легкой интермиттирующей БА. Контроль определяется через несколько месяцев постоянной терапии. Достижение контроля на 1–2 ступенях терапии подтверждает наличие у пациента

легкой БА. 1 ступень представляет собой прием короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по потребности, т. е. применение только бронхолитиков при отсутствии противовоспалительной терапии. На 2 ступени рекомендуется постоянная противовоспалительная терапия в виде низких доз ИГКС, при отказе пациентов, непереносимости возможно рассмотреть прием других, менее эффективных лекарств: антагонистов рецепторов лейкотриенов (АРЛ) или теофилинов [1, 2]. Если контроля удастся достичь, то через 3 мес. возможно уменьшение объема терапии, что означает, что тяжесть астмы может изменяться с течением времени. Важно помнить, что под контролем понимается не только контроль выраженности симптомов, но и профилактика возможных осложнений: обострений, формирования необратимой обструкции, развития побочных эффектов лекарств [1, 2]. Если на какой-то ступени контроль не достигнут, то очевидно, что у пациента более тяжелая астма, но какая именно по тяжести, будет понятно лишь через несколько месяцев.

Рисунок 2. Полный контроль БА

Симптомы Реже 2 раз в неделю, КДБА реже 2 раз в неделю. Нет ночных пробуждений и ограничения активности	Нет обострений	Не формируется необратимая обструкция	Нет побочных явлений
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------	----------------------------

GINA предлагает более дифференцированный подход к выбору стартовой терапии БА [1]. Учитываются не только симптомы, но и риск обострений. При наличии риска обострений, даже при крайне малой выраженности симптомов вне обострений, т. е. при интермиттирующей БА, рекомендуется постоянная терапия ИГКС. Однако уровень доказательности А в отношении постоянной базисной терапии появляется лишь при очевидно персистирующих симптомах. В отношении распространенной ситуации риска обострения при минимальных симптомах нет однозначных доказательств в пользу постоянной терапии ИГКС [1] (табл. 1).

Концепция интермиттирующей астмы предполагает редкие симптомы, вероятно, не сопровождающиеся воспалением в дыхательных путях. В связи с отсутствием

Таблица 1. GINA 2017. Рекомендации по стартовой терапии легкой бронхиальной астмы

Клиника	Лечение	Уровень доказательности
Потребность в КДБА или симптомы БА < 2 раз в месяц Отсутствие ночных симптомов в течение 1 месяца Отсутствие обострений в течение последнего года Отсутствие факторов риска обострений	КДБА по потребности	D
Редкие симптомы, но есть факторы риска обострений БА: обострения в течение последнего года, низкие функциональные показатели, госпитализация в отделение интенсивной терапии	Низкие дозы ИГКС	D
Симптомы астмы или потребность в КДБА от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю, ночные пробуждения \geq 1 раза в месяц	Низкие дозы ИГКС	B
Симптомы БА более 2 раз в неделю, но не в большинстве дней	Низкие дозы ИГКС Теофиллины или антилейкотриеновые препараты	A

Таблица 2. Эпидемиология легкой астмы

	Обследованная популяция	Частота легкой астмы
Com-Ruelle [5] (Франция)	16 389	Интермиттирующая 49% Легкая персистирующая 29%
Zureik [6] (интернациональное)	17 089	Легкая 50%
Liard [7] (Франция)	4362	Интермиттирующая 13% Легкая персистирующая 26,6%
Rabe AIRE Study [8] (интернациональное)	7786 (взрослые) 3153 (дети)	Интермиттирующая 22–54% Легкая персистирующая 12–20%

постоянного воспаления рекомендуется использовать бронхолитики по потребности без противовоспалительной терапии. Но можем ли мы быть уверены, что отсутствие симптомов тождественно отсутствию воспаления? В исследовании Panzner et al. [4] участвовали 52 пациента с сезонным аллергическим ринитом, 38 пациентов с сезонным ринитом и сезонной астмой и 23 здоровых добровольца. У испытуемых исследовали индуцированную мокроту за 6–8 нед. до и после цветения и во время сезона цветения. В мокроте оценивалось количество эозинофилов. На пике цветения регистрировалось повышение эозинофилов в группе БА, через 6–8 нед. после поллинии количество эозинофилов возвращалось к норме, что подтверждает возможность интермиттирующего (непостоянного) воспаления в дыхательных путях.

Легкая БА – наиболее часто встречающаяся форма заболевания. Ряд эпидемиологических исследований демонстрирует вариабельность распространенности легкой БА в различных популяциях. Различие эпидемиологических данных, вероятно, связано как с исследуемыми когортами (разные страны и возрастные группы), так и с критериями диагностики легкой астмы. В большинстве исследований тяжесть БА определялась по объему терапии. Обобщая эпидемиологические данные, можно утверждать, что легкая БА наблюдается у 50–75% пациентов. Около 3% населения в целом, по-видимому, страдают легкой БА (табл. 2) [9].

Несмотря на отсутствие тенденции к прогрессированию, легкая БА сама по себе является заболеванием, нуждающимся в постоянной противовоспалительной терапии. Основой терапии легкой персистирующей БА

являются ИГКС. Эффективность ИГКС для лечения БА подтверждена в многочисленных исследованиях и имеет уровень доказательности А [1]. Низкими дозами ИГКС являются дозы, содержащие 100–200 мкг беклометазона дипропионата (БДП) с пропеллентом гидрофторалкан, 200–400 мкг будесонида в виде сухой пудры и т. д. [1]. Если на фоне указанной дозы препарата не удается достичь контроля, то пациент переходит на следующую ступень терапии и, следовательно, не является пациентом с легкой БА. Однако перед повышением ступени терапии всегда следует убедиться, что пациент реально принимает назначенные препараты, владеет техникой использования ингалятора, не имеет постоянного контакта с аллергеном, адекватно лечит сопутствующие заболевания [1].

Тяжесть БА первоначально определяется по выраженности симптомов. На основании оценки частоты симптомов следует принять два принципиально важных решения: является ли БА легкой и, что более важно, является БА персистирующей или интермиттирующей

Многочисленными исследованиями доказана роль ИГКС в достижении контроля симптомов БА, снижении риска обострений и предотвращении формирования необратимой обструкции. Но обладают ли ИГКС эффектом последствия? Можем ли мы надеяться, что терапия ИГКС в течение нескольких лет приведет к полному разрешению воспаления в бронхах и излечению от БА? Четыре исследования, проведенные в детской популяции, еще на этапе формирования БА, к сожалению, не дают основания надеяться на способность ИГКС изменить естественное течение БА. Симптомы БА и воспаление дыхательных путей рецидивировали после завершения терапии ИГКС (табл. 3). В принципе, эти исследования подтвердили очевидный для каждого практикующего клинициста факт, что БА – неизлечимое заболевание.

Таким образом, можно утверждать, что, безусловно, легкая астма, согласно определению, легко контролируется противоастматической терапией, излечение легкой БА даже на фоне длительного противовоспалительного лечения маловероятно, в то же время легкая астма в большинстве случаев остается легкой на протяжении всей жизни независимо от терапии.

Таблица 3. Изменяет ли длительная терапия ИГКС последующее течение бронхиальной астмы

Автор	Исследуемая популяция	Длительность терапии/дизайн	Влияние на течение
Guilbert et al., 2006 [12]	285 детей 2–3 лет, ≥4 эпизодов сухих хрипов	Флутиказон пропионат против плацебо, 2 года. На 3 году без ИГКС оценка состояния	Не было влияния на симптомы и обострения на 3 году без терапии
Murray et al., 2006 [13]	333 детей 0–5 лет, после эпизодов сухих хрипов	Флутиказон пропионат против плацебо, 5 лет, каждые 3 мес. коррекция дозы, назначение ИГКС при отсутствии контроля. Оценка к достижению ребенком 5 лет	К возрасту 5 лет не было различий в частоте сухих хрипов, диагнозе астмы, функции дыхания и гиперреактивности
Strunk et al., 2009 [14]	943 ребенка 5–12 лет с диагнозом БА	Будесонид против недокромила и против плацебо, 4,3 года, затем 4,8 года наблюдения (стандартная терапия)	Через 4,3 года не было различий в контроле БА, функции дыхания и гиперреактивности

Безусловно, возникает вопрос, в чем цель лечения легкой астмы, если симптомы достаточно редки, прогрессирувания обычно нет, излечение маловероятно. Необходимо отметить, что восприятие пациентами симптомов может существенно различаться, и даже редкие симптомы могут быть пугающими и существенно нарушающими качество жизни. Но основной целью терапии легкой БА является предотвращение обострений. Во многих исследованиях показано, что даже интермиттирующая астма может приводить к обострениям, подчас жизнеугрожающим. Так, 9% из 155 погибших от БА в Великобритании имели легкую форму заболевания [17].

Вклад легкой БА в развитие обострений также может быть оценен по исследованиям, посвященным не легкой астме, а проблеме обострений в целом. Из представленной информации можно заключить, что легкая БА (как интермиттирующая, так и персистирующая) чаще приводит к более легким обострениям, но возможно развитие тяжелых и даже фатальных обострений (табл. 4).

Таблица 4. Вклад легкой БА в обострения

Автор/исследование	Популяция	Вклад легкой БА
Salmeron et al., 2001 (Франция) [18]	4087 обратившихся за медпомощью в связи с БА	30%
Mitchell et al., 2002 [19]	197 обратившихся в стационар в связи с обострением БА, 303 обратившихся амбулаторно в связи с обострением БА	37% 54%
The 2014 UK National Review of Asthma Deaths, Великобритания [17]	155 погибших от БА	9%

Факторы риска обострений хорошо изучены: неадекватный прием ИГКС, сопутствующие состояния, курение, контакт с аллергенами, особые, предрасположенные к обострениям фенотипы [1]. Причины недостаточного приема ИГКС могут быть связаны как с врачом, так и с пациентом. Возможны недооценка врачом тяжести БА, ложное суждение о интермиттирующем характере заболевания или недооценка риска обострений. Очевидно, что меры, направленные против модифицируемых факторов риска, будут способствовать снижению частоты обострений. Соответственно, для снижения риска обострений следует по возможности отказаться от курения, уменьшить вероятность контакта с аллергеном, провести лечение сопутствующих заболеваний, удостовериться в выполнении пациентом рекомендаций и технически правильном применении ингалятора.

Во многом неуспех терапии БА связан с невыполнением или частичным выполнением рекомендаций врача по приему ИГКС. Во многих исследованиях продемонстрирован низкий процент приверженности терапии. В исследовании Williams было показано, что наличие легкой астмы является одним из факторов, способствующим

низкой приверженности терапии. Эти результаты закономерны, т. к. сложно представить себе человека, испытывающего симптомы 1 раз в неделю и при этом проводящего две регулярные ингаляции в сутки на протяжении целого года. Таким образом, легкая БА является предпосылкой к низкой вероятности регулярных ингаляций ИГКС.

Хорошо разработаны методики повышения приверженности пациентов терапии. Для преодоления осознанного (умышленного) несоблюдения пациентом рекомендаций следует выявить причины (страхи, тревоги, неудовлетворенность эффектом) и по возможности представить взвешенную информацию, позволяющую самому пациенту принять стратегию терапии. В случае неосознанной низкой приверженности необходимо разъяснить пациенту смысл и методику лечения, обучить правильному использованию ингалятора, подобрать более удобный ингалятор и т. д. Известно, что пациенты с легкой БА редко обращаются к врачу. Среди больных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, на долю легкой БА приходится всего 17% [23]. Закономерно, что длительные перерывы в контактах с врачом способствуют еще большему снижению приверженности терапии.

Но в целом вся концепция совершенствования контроля БА основана на мерах, стимулирующих пациента следовать рекомендациям врача. Возможен ли обратный вариант, когда врач идет навстречу пожеланиям пациента и рекомендует ему интермиттирующий курс противопалительной терапии?

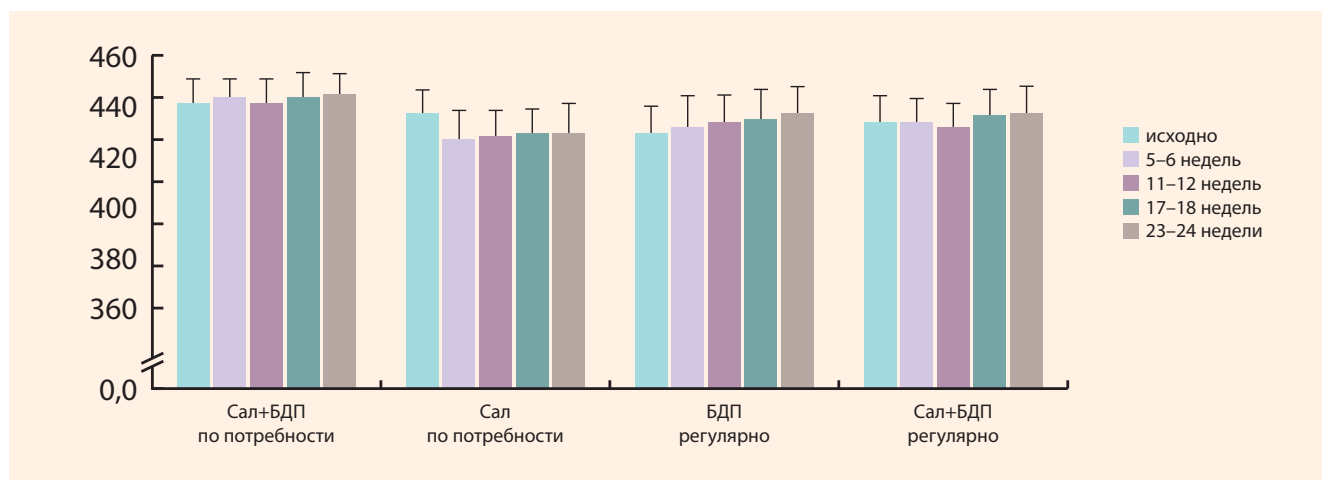
Наилучшим способом движения навстречу пациенту с легкой БА, но низкой приверженностью терапии является создание единого комбинированного ингалятора, содержащего ИГКС и КДБА. Данный ингалятор способствует тому, что при появлении симптомов пациент одновременно получает дозу бронхолитика и ИГКС. Таким образом, достигается как купирование симптомов, так и противовоспалительное воздействие. Предпосылками к такому подходу является рекомендованный GINA план по самоведению пациентов, включающий увеличение дозы ИГКС в дебюте обострения БА. Известно, что подобная стратегия в большинстве случаев позволяет купировать обострение без назначения СГКС (рис. 3).

Концепция приема ИГКС по требованию теоретически должна иметь ряд преимуществ. Очевидно, что нали-

Рисунок 3. Могут ли ИГКС предотвратить обострение БА

Увеличение дозы ИГКС в 4 раза предотвращает прием СГКС в связи с обострением БА

Высокие дозы беклометазона дипропионата (500–1600 мкг) в течение 7–14 дней эквивалентны курсу СГКС

Рисунок 4. Результаты исследования BEST

чие симптомов заставляет пациента принимать лекарства, способствуя большей приверженности лечению. Вероятно, что эпизодический прием будет ассоциирован с меньшими дозами ИГКС и, соответственно, меньшими расходами на лекарства и меньшей вероятностью развития дозозависимых побочных эффектов. Тактическим недостатком подобного подхода является формирование у пациента мнения, что его болезнь является не хронической, а эпизодической. Это неверное мнение может приводить к недостаточному контролю и осложнениям.

При наличии риска обострений, даже при крайне малой выраженности симптомов вне обострений, т. е. при интермиттирующей БА, рекомендуется постоянная терапия ИГКС. Однако уровень доказательности А в отношении постоянной базисной терапии появляется лишь при очевидно персистирующих симптомах

Подтвердить достаточность интермиттирующего приема ИГКС для удержания контроля БА могут только специально проведенные исследования. К настоящему времени накоплена определенная информация, позволяющая оценить пригодность интермиттирующей терапии для лечения легкой БА.

В исследовании INPACT 225 [24] пациентов с легкой персистирующей БА были рандомизированы на 3 группы: постоянной терапии будесонидом, постоянной терапии зафирлукастом и плацебо. Всем пациентам был предоставлен индивидуальный план действий, включавший дополнительные ингаляции ИГКС при нестабильности симптомов, что соответствовало интермиттирующей терапии для группы плацебо. Данное исследование подтвердило принципиальную возможность предотвращения обострений БА интермиттирующей ингаляционной терапией без потери качества жизни. Однако, как и следовало ожидать, выраженность симптомов и маркеров воспале-

ния дыхательных путей была большей при отсутствии постоянной терапии ИГКС.

В исследование BEST [25] было включено 455 пациентов с легкой персистирующей астмой, рандомизированных на 4 группы: группа фиксированной комбинации сальбутамол (САЛ) 100 мкг/БДП по требованию; группа приема САЛ по требованию; группа, принимавшая БДП регулярно по 250 мкг 2 р/сут в сочетании с САЛ по требованию; группа, использовавшая фиксированную комбинацию САЛ/БДП по 1 вдоху 2 р/сут в сочетании с САЛ по требованию. Исследование продолжалось 6 мес., процент выбывания в группах был сопоставимым. Первичной конечной точкой была утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) в конце исследования.

На рисунке 4 представлена динамика утренней ПСВ во всех группах. Различия между группой САЛ и другими группами статистически значимы на 5–6, 11–12, 17–18 и 23–24 нед. исследования.

Частота обострений в исследовании BEST была достоверно меньшей в группах приема комбинации САЛ + БДП по требованию и в группе регулярного приема БДП. Прием САЛ по потребности и плановый прием комбинации САЛ + БДП сопровождался ростом частоты обострений (табл. 5).

Таблица 5. Обострения БА в исследовании BEST

Группа	САЛ по потребности	САЛ + БДП по потребности	БДП регулярно	САЛ + БДП регулярно
Число случаев обострений	83	38	33	83
Число случаев тяжелых обострений	10	0	4	4
Среднее число обострений на пациента в год	1,63	0,74	0,71	1,76

За все время исследования пациенты из группы комбинированной терапии по требованию получили значительно меньшие дозы ИГКС, чем пациенты обеих групп регулярной терапии. Причем эффективное использование меньших доз ИГКС было достаточным для поддержания контроля в группе комбинированной терапии по требованию.

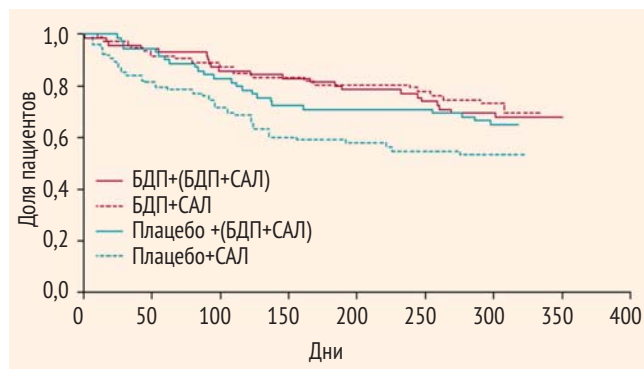
Таким образом, авторы исследования BEST подтвердили, что персистирующая БА нуждается в терапии ИГКС. Однако режимы терапии ИГКС могут различаться. Прием фиксированной комбинации КДБА + ИГКС может быть столь же эффективен, как и регулярная терапия ИГКС, и, что удивительно, может превосходить по отдельным показателям комбинированную терапию по потребности.

Во многом схожий дизайн имело исследование TREXA [26], в котором 288 детей были рандомизированы на 4 группы. В данном исследовании не было ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, пациентам рекомендовалось использовать два различных ингалятора, содержащих САЛ и БДП. Исследование продолжалось 44 нед. Первичными конечными точками были время до первого обострения, потребовавшего СГКС, а также линейный рост детей как отражение системного нежелательного воздействия ИГКС.

Графически определяется тренд различий во времени до первого обострения БА между группой плацебо и всеми тремя группами ИГКС. Однако статистически значимое различие обнаружено лишь между группами комбинированной терапии БДП и плацебо, группой постоянной терапии БДП и плацебо. Различия между группами плацебо и БДП по требованию не достигают статистической значимости.

Как видно из *рисунка 5*, вероятность развития обострений была значимо больше в группе плацебо, чем в группах, получающих ИГКС в том или ином режиме.

Рисунок 5. Время до первого обострения в исследовании TREXA



По сравнению с группой плацебо в группе регулярной и комбинированной терапии БДП наблюдалась задержка роста детей примерно на 1,1 см. Прием БДП по требованию не привел к задержке роста.

В заключение авторы исследования подчеркивают, что терапия персистирующей астмы не может проводиться только КДБА. Обязательно следует использовать ИГКС. При выборе режима назначения ИГКС возможен прием по требованию, что позволяет уменьшить риск обострений. Кроме того, что особенно важно в педиатрической практике, интермиттирующий прием не влияет на рост ребенка, по-видимому, вследствие меньшей кумулятивной дозы стероидов.

При однозначном нежелании пациента продолжать постоянный прием ИГКС комбинированная терапия КДБА и ИГКС по потребности представляется возможной альтернативой

За последние 5 лет два систематических обзора Cochrane посвящены животрепещущей проблеме интермиттирующего приема ИГКС. В преамбуле к обзорам указывается, что именно реальная клиническая практика частого интермиттирующего использования ИГКС вследствие низкой приверженности побуждает к составлению подобных обзоров. Кроме того, педиатры при рецидивирующих обструкциях в возрасте до 5 лет не всегда выставляют диагноз БА и могут рекомендовать ситуационный прием ИГКС, что также актуализирует тему интермиттирующего приема ИГКС. В обзорах подтверждено, что постоянная терапия лучше контролирует симптомы, но в плане профилактики обострений сопоставима с интермиттирующей. При сравнении плацебо и интермиттирующей терапии ИГКС выявлено влияние последней на снижение риска обострений БА. Однако отсутствие различий по частоте госпитализаций и нежелательным явлениям делает результаты обзора неоднозначными. Поэтому в действующих глобальных руководствах по ведению пациентов с БА пока нет рекомендаций по интермиттирующей терапии ИГКС.

Суммируя данные исследований, посвященных интермиттирующей терапии ИГКС, можно утверждать, что данная схема дает возможность в большинстве случаев предотвращать обострения, но не позволяет достичь полного контроля симптомов. В целом легкая БА, сопровождающаяся относительно редкими симптомами, во многих случаях позволяет пренебречь контролем симптомов ради лучшей приверженности терапии и согласия с пациентом. Однако в каждом конкретном случае это должно быть индивидуальное и взвешенное совместное решение врача и пациента.

Руководства по БА [1, 2] рекомендуют уменьшение объема терапии до минимальной, но способной поддерживать контроль БА. В более старых версиях GINA рассматривалась возможность попытки отмены ИГКС в случае сохранения контроля не менее 1 года на минимальных дозах противовоспалительных препаратов. GINA 2017 не рекомендует полностью отменять ИГКС из-за высокой вероятности развития обострений БА. При этом очевидно, что крайне трудно убедить пациента, который

больше 1 года не испытывает симптомов астмы, продолжать лечение неопределенно долго. Для данной ситуации GINA рекомендует сообщать пациенту, что только постоянная длительная терапия позволяет оставаться на минимальной поддерживающей дозе. Однако при однозначном нежелании пациента продолжать постоянный прием ИГКС комбинированная терапия КДБА и ИГКС по потребности представляется возможной альтернативой.

В согласованных рекомендациях сформулированы четкие показания к назначению фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА по потребности. Это симптомы на стыке интермиттирующей и персистирующей БА без риска обострений. Также вне таблицы прописывается возможность назначения терапии ИГКС/КДБА по потребности при достижении стойкого контроля и желания пациента отказаться от постоянной терапии ИГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении легкой БА нередко складывается парадоксальная ситуация, когда нетяжелое и хорошо поддающееся терапии заболевание приходится лечить нестандартно, с учетом возможных нарушений приверженности терапии. В большинстве случаев БА является пожизненным или по крайней мере многолетним заболеванием с возможностью тяжелых обострений. Поэтому важно использовать все средства, обеспечивающие лучшее выполнение рекомендаций и страхующие пациента на случай развития обострений. Интермиттирующий прием комбинации ИГКС/КДБА – возможный вариант лечения легкой БА, позволяющий снизить риск обострений и сохранить качество жизни.

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования интермиттирующего приема ИГКС при легкой БА.



ЛИТЕРАТУРА

- Global strategy for asthma management and prevention (2017 Update) (<http://ginasthma.org/>).
- Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МОО «Российское респираторное общество» и ММО «Педиатрическое респираторное общество» (spulmo.ru).
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*, 2017, 1: 82-92.
- Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liska M, Brodská P, Ruzicková O, Maly M. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015, 43(1): 3-9.
- Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S [L_ asthma en France selon les stades de severite riter] (in French). Paris: CREDES, 2000 rapport no 1290.
- Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J*, 2002, 325: 411-414.
- Liard R, Leynaert B, Zureik M, Beguin FX, Neukirch F. Using global initiative for asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J*, 2000, 16: 615-620.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 40-47.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didie A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raherison C, Serrier P, Tillie-Leblond, Tonnel A-B, de Lara MT, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007, 62: 591-604.
- Settipane GA, Greisner WA 3rd, Settipane RJ. Natural history of asthma: a 23-year followup of college students. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84(5): 499.
- Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. *Am J Med*, 2002, 112(1): 44.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, 2006, 354(19): 1985.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, control study. *Lancet*, 2006, 368: 754-762.
- Strunk RC, Sternberg AL, Szefer SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J, Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J Pediatr*, 2009, 154(5): 682. Epub 2009 Jan 23.
- Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, Grant E, Lozano P, Janson SL et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1044-1049.
- 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, 361: 1071-1076.
- Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe*, 2015 March, 11(1).
- Salmemon S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358: 629-635.
- Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*, 2002, 121: 1407-1413.
- Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, Walsh M, Campbell J, Rand CS, Apter AJ, Lanfear DE, Tunceli K, Pladevall M. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*, 2007 Nov, 120(5): 1153-1159. Epub 2007 Oct 22.
- Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006 Oct, 118(4): 899-904. Epub 2006 Sep 8.
- Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998 Jun, 157(6 Pt 1): 1810-1877.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011, 6: 80-86.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1519-1528.
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler formild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2040-2052.
- Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
- Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Feb 28, 2: CD009611. doi: 10.1002/14651858.CD009611.pub3.
- Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Jul 22, 7: CD011032. doi: 10.1002/14651858.CD011032.pub2.
- Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*, 2016, 15: 33-40.