

10. Hasan S., Wells R., Davis C. Egg hypersensitivity in review // *Allergy Asthma Proc.* 2013. Vol. 34. P. 26–32.
11. Food allergy and intolerance. 2nd Edition / J. Brostoff, S.J. Challosome. London. 2002. 977 p.
12. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg / L. Bartnikas, W. Sheehan, K. Larabee et al. // *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* 2013. Vol. 1. P. 354–360
13. Wolthers O. Component-resolved diagnosis in pediatrics // *ISRN Pediatr.* 2012. Article ID 06920. 6 p.
14. Performance of a componentbased allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy / L.D'Urbano, K. Pellegrino, M. Artesani et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. P. 1561–1570.
15. Florin-Dan Popescu. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens // *World J. Methodol.* 2015. Vol. 5. P. 31–37
16. Food allergies / F. Rance, G. Dutau. Preface: A. Didier. Paris: 2008. 303 p.
17. Kim J., Sampson H. Food Allergy. A glimpse into the inner workings of gut Immunology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 28. P. 99–103.
18. Ilan Y. Oral tolerance: can we make it work? // *Hum. Immunol.* 2009. Vol. 70. P. 768–776.
19. Berin M., Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 14–22. ■

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

В.В. Сыров

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых неинфекционных заболеваний среди различных возрастных групп. Основной целью терапии принято считать достижение полного контроля над симптомами заболевания. У пациентов в подростковом возрасте (ПВ) необходимо учитывать существующие психоэмоциональные и социальные особенности, которые могут препятствовать достижению оптимального результата терапии. Необходимо учитывать, что для данного возраста характерна низкая приверженность к терапии, это обуславливается, как правило, плохим сотрудничеством подростка с родителями и медицинскими работниками. Основой терапии БА средне-тяжелого персистирующего течения является базисная терапия, которая преимущественно осуществляется комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами (ИГКС/ДДБА). В дополнение к базисной терапии, как препараты экстренного купирования симптомов БА, используются короткого действия β_2 -агонисты (КДБА). В настоящее время у взрослых пациентов принята концепция использования единого ингалятора, который применяется как для базисной терапии, так и для купирования симптомов астмы. Эффективность тактики использования единого ингалятора, в том числе и у пациентов ПВ, доказано рядом клинических исследований. Однако необходимо проведение дополнительных исследований, так как данных для использования этой тактики у подростков недостаточно.

Ключевые слова: бронхиальная астма, SiT-терапия, SMART-терапия, будесонид/формотерол.

Modern outlooks of possibility of application the concept of a single inhaler for the therapy of bronchial asthma. Features of use in adolescents.

V.V. Syrov

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

Bronchial asthma is one of the most common non-infectious diseases among different age groups. The main goal of therapy is considered to be achieving complete control over the symptoms of the disease. Patients in adolescence should take into account the existing psycho-emotional and social characteristics that may hinder the achievement of optimal results of therapy. It should be borne in mind that for this age is characterized by a low adherence to therapy, this is due, as a rule, to poor cooperation of the adolescent with parents and medical workers. The basis of therapy for asthma of a moderate persistent current is the basic therapy, which is mainly performed by a combination of inhaled glucocorticosteroids with long acting β_2 -agonists. In addition to basic therapy, as short-acting drugs for the relief of asthma symptoms, short-acting β_2 -agonists are used. Currently, adult patients have adopted the concept of using a single inhaler, which is used for both basic therapy and for relief of asthma symptoms. The effectiveness of the tactics of using a single inhaler, including in adolescence, has been proven by a number of clinical studies. However, more research is needed, since the data for using this tactic in adolescents is not enough.

Keywords: bronchial asthma, SiT-therapy, SMART-therapy, budesonide/formoterol.

БА – это хроническая болезнь, для которой характерны периодически повторяющиеся приступы удушья и свистящего дыхания, тяжесть и частота которых варьируются у разных людей (ВОЗ, информационный бюллетень № 307, май 2011 г.). БА является гетерогенным заболеванием, которым на данный момент болеет, по данным ВОЗ, около 300 млн., а к 2025 году прогнозируется увеличение до 400 млн. человек в мире [1]. Учитывая высокую степень роста заболеваемости во всех возрастных группах, этой проблеме уделяется особое внимание.

Во всех развитых странах мира ведется статистический анализ заболеваемости и распространенности данного заболевания. Так, в исследованиях III фазы (ISAAC) также выявлен рост мировой заболеваемости БА у детей в возрасте 6–7 лет (11,1–11,6%) и подростков 13–14 лет – (13,2–13,7%) [2].

В США из 22 млн. человек, страдающих астмой, 6,1 млн. (4,2%) – дети от 0 до 4 лет, 9,9% – дети 5–14 лет и 8,6% – подростки 15–19 лет. В 2015 году отмечался рост заболеваемости [3].

В 2013 году в Российской Федерации официально зарегистрировано 105736 тыс. пациентов, страдающих БА, 73,7 на 100 тыс. населения, а в 2014 – 109047 тыс., 74,6 на 100 тыс. населения. Динамика распространенности по регионам РФ разнонаправленная. В некоторых заболеваемость увеличивается, например, в Центральном округе (в 2013 г. – 22850, в 2014 г. – 24560), в Северо-

западном округе (в 2013 г. – 11764, в 2014 г. – 12410), а в других наблюдается тенденция к снижению, например в Северокавказском округе (в 2013 г. – 3617, в 2014 г. – 2968).

Официальные данные о распространенности БА среди детского населения в возрасте от 0 до 14 лет выглядят так: 34363 больных в 2013 году, это 148,8 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. – 35213 это 144,4 на 100 тыс. населения. В возрасте от 15 до 17 лет – 6277 в 2013 г. это 155 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. 6455 и 162,8 на 100 тыс. населения [4].

Один из самых тяжелых в статистической обработке, является подростковый возраст (ПВ) – это лица в возрасте от 10 до 19 лет (по данным ВОЗ). Для этого этапа характерны эмоциональные, психологические и социальные изменения в жизни человека. В ПВ возникает определенный парадокс, который наряду с увеличением независимости от родителей сочетается с большей зависимостью от сверстников. В данном периоде жизни человек, страдающий астмой, с большей вероятностью подвержен отрицанию болезни и соответственно не соблюдению терапевтического контроля над заболеванием, что в свою очередь является одной из главных причин персистирования симптомов астмы [5, 6]. Доказано что риск возникновения обострений астмы достоверно снижается, при приверженности к терапии более 80% [7].

Ряд исследований показал, что у детей и подростков приверженность к ингаляционной еже-

Сведения об авторе:

Сыров Всеволод Владимирович – врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: sevonder@mail.ru.

дневной базисной терапии, по данным электронного мониторинга, была менее 50% [8]. По другим данным, приверженность к ингаляционным глюкокортикостероидам в подростковом возрасте в среднем составляет от 25 до 35%, а в возрасте 16–17 лет – менее 30% [9].

В подростковом возрасте наиболее частыми факторами, влияющими на приверженность к базисной терапии астмы, могут быть следующие:

- отрицание заболевания и непонимание цели лекарственной терапии подростком;
- плохое понимание природы астмы (астма воспринимается не как хронический процесс);
- препараты для базисной терапии используют по потребности, а не в плановом режиме;
- повышенная занятость/высокая учебная нагрузка;
- боязнь использования глюкокортикостероидов.

Подходы к лечению БА определяются степенью тяжести и контролем заболевания. Основной целью лечения астмы, согласно «Глобальной инициативе по бронхиальной астме» (Global initiative for asthma, GINA, 2014–2017 гг.), является достижение и поддержание контроля над заболеванием [10]. Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой принято понимать регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания. Объем базисной терапии определяется уровнем контроля БА и возрастом пациента.

Для контроля среднетяжелой бронхиальной астмы в качестве базисной терапии рекомендуется использовать низкие дозы комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА и КДБА по потребности. Доказано большим количеством клинических исследований, что использование комбинированных препаратов приводит к большему уменьшению обострений БА и улучшению функции легких в сравнении с монотерапией ИГКС [11, 12]. Исходя из повышенного риска развития тяжелых обострений и серьезных побочных эффектов, использование ДДБА в качестве монотерапии запрещено. Использование ДДБА возможно только в комбинации с ИГКС [13].

В последнее время для лечения астмы среднетяжелого персистирующего течения используется режим единого ингалятора (SiT-терапия – Single inhaler Therapy). Пациент, получающий терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол в низких дозах, может использовать те же препараты для купирования симптомов обострения БА. Согласно инструкции, данный режим использования разрешен только для лиц старше 18 лет [14].

В качестве SiT-терапии на территории РФ можно использовать SMART-терапию – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy – будесонид/формотерол (Симбикорт). Применение данной комбинации ИГКС, в сочетании с ДДБА (формотерол/будесонид) для купирования симптомов БА возможно из-за фармакологического действия формотерола, который имеет быстрое начало действия, направленное на расширение дыхательных путей в дополнение к длительной бронходилатации. Подобное использование других комбинированных препаратов, в состав которых входит салметерол, может быть небезопасным, так как он не обладает таким же быстрым бронходилатирующим действием [15].

Исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность SMART-терапии у подростков, к сожалению, недостаточно.

В 2012 году опубликованы данные исследования COSMOS, в котором было набрано 404 пациента старше 16 лет из Китая, Кореи, Тайваня и Таиланда. Анализировалась терапия будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг по 2 инг. 2 раза в день в режиме единого ингалятора в сравнении с салметеролом/флутиказономпропионатом 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день в качестве базисной терапии в сочетании с салбутамолом по требованию. При анализе обострений в группе, использовавшей SMART-терапию, было зарегистрировано 0,16 случаев/пациентов в год, а в группе, использовавшей салметерол/флутиказонпропионат – 0,26 случаев/пациентов в год. По сравнению с исходными показателями, в обеих группах выявлено клинически значимое улучшение в достижении контроля над БА, а также в улучшении качества жизни и показателей ОФВ₁.

Данное исследование демонстрирует, что использование режима единого ингалятора столь же эффективно в достижении контроля над астмой, как и стандартный подход. Однако применение SMART-терапии значительно снижает риск обострений [16].

Одной из значимых публикаций является Кокрановский обзор, опубликованный в 2013 году, в котором проводится анализ проведенных исследований с использованием SMART-терапии у подростков [17]. В обзор вошли 13 исследований, в которых приняли участие 224 ребенка и 13152 подростка и взрослых. Всем назначалась базисная терапия комбинацией формотерол/будесонид, которую также использовали и по требованию. Во всех исследованиях была группа сравнения, в которой пациенты получали ежедневную терапию фиксированными дозами ИГКС.

В группе, которую составляли взрослые и подростки, доза ежедневной терапии формотеролом/будесонидом, в большинстве случаев, составляла 160/4,5 мкг по 1 ингаляции два раза в день, а в группе, в которую вошли дети – 80/4,5 мкг по 1 ингаляции вечером.

Эффективность терапии в исследованиях оценивалась по стандартным параметрам: потребность в назначении системных глюкокортикостероидов (ГКС), контроль над астмой, качество жизни, частота обострений, количество госпитализаций, а также регистрировались все нежелательные эффекты.

Все вошедшие в обзор исследования продемонстрировали высокий профиль безопасности. При оценке результатов достоверно меньше обращений в неотложную помощь, или госпитализаций, или назначений системных ГКС было в группе подростков, получавших SMART-терапию, по сравнению с группой получавших фиксированные дозы ИГКС (9 и 21 человек соответственно). При анализе обострений астмы, которые требовали назначений ГКС, в группе детей выявлено, что у пациентов, получавших SMART-терапию, количество дней применения оральных ГКС было ниже, чем в группе сравнения (32 и 141 день соответственно).

В 2016 году были опубликованы 2 случая успешного использования SMART-терапии у детей и подростков в Бельгии. Авторы предпола-

гают, что SiT-терапия может использоваться у некоторых детей и подростков, и может уменьшить проблемы с приверженностью к терапии. Для подтверждения эффективности и безопасности режима SiT-терапии у детей и подростков требуется больше исследований [18].

В 2017 году австралийскими учёными были проанализированы данные трех клинических исследований, в которых приняли участие 1239 пациентов, продолжительность наблюдений 6–12 месяцев. В исследования были включены пациенты старше 12 лет с персистирующей неконтролируемой астмой. Пациенты получали базисную терапию в виде комбинированного препарата будесонид/формотерол в режиме SiT-терапии или монотерапию будесонидом. У всех пациентов оценивалась тяжесть и частота обострений, функция легких и использование препаратов для купирования приступов БА.

В обеих группах, по сравнению с исходными показателями, выявлено улучшение ОФВ₁ и достижение контроля, однако более выраженные положительные изменения зарегистрированы в группе SiT-терапии. Выявлено, что назначение комбинированного препарата будесонида/формотерол в качестве базисной терапии и как препарата для купирования приступа БА более эффективно.

Данное исследование демонстрирует, что у пациентов старше 12 лет с астмой более эффективно использование SMART-терапии по сравнению с назначением будесонида в сочетании с КДБА при персистирующей неконтролируемой астме [19].

Сейчас заканчивается обработка результатов двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SYGMA (The Ymbicort Givenas-needed in Mild Asthma), в котором принимали участие пациенты из 25 стран, в том числе подростки старше 12 лет с установленным диагнозом астмы более 6 мес. и получавшими ежедневную базисную терапию ИГКС. Первые данные 3 фазы этого исследования опубликованы в 2017 году. Исследование SYGMA разделено на 2 части: SYGMA1 и SYGMA2. В SYGMA1 набирали 3750 пациентов, которые были разделены на 3 группы. Первая группа получала плацебо 2 раза в день плюс по необходимости будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг по 1 инг. Вторая группа полу-

чала плацебо 2 раза в день плюс по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Третья группа получала будесонид в дозе 200 мкг по 1 инг. 2 раза в день плюс по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Основной целью SYGMA1 было продемонстрировать преимущества использования комбинации будесонида/формотерола по сравнению с тербуталином как для купирования обострений, так и для достижения контроля над БА; а также доказать не меньшую эффективность использования будесонида/формотерола для купирования симптомов БА по сравнению с ежедневными ингаляциями будесонида в сочетании с тербуталином по требованию.

В SYGMA2 планировалось набрать 4114 пациентов, которые разделены на 2 группы. Первая группа получала в качестве базисной терапии плацебо по 1 инг. 2 раза в день плюс по необходимости будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг. Вторая группа получала в качестве базисной терапии будесонид в дозе 200 мкг по 1 инг. 2 раза в день, а по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Основной целью данной части исследования было продемонстрировать не меньшую эффективность применения комбинации будесонида/формотерола по требованию при сравнении со стандартной базисной терапией ИГКС – будесонидом в сочетании с КДБА – тербуталином [20].

Возможно, результаты данного исследования приблизят возможность использования SMART-терапии у подростков старше 12 лет для достижения лучшего контроля над БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований, проводимых уже более 10 лет, в которых приняли участие пациенты различных возрастных групп, говорят о том, что SMART-терапия удобна для использования в повседневной жизни, так как с помощью одного ингалятора обеспечивается ежедневная противовоспалительная терапия и купирование острых симптомов БА. Стоит отметить, что необходимо сотрудничество подростков, их родителей и медицинских работников, для достижения более правильного контроля заболевания. Согласно инструкции, режим единого ингалятора одобрен только для лиц старше 18 лет. Использование SMART-терапии столь же эффективно в дости-

жении лучшего контроля над астмой, как и стандартный подход, однако применение SiT-терапии значительно снижает риск будущих обострений и улучшает контроль над заболеванием. Приведенные исследования показывают эффективность и безопасность использования данного метода терапии не только у взрослых пациентов, но и у подростков. Использование SMART-терапии повышает приверженность к лечению и вследствие этого улучшает контроль над симптомами БА, что в свою очередь улучшает качество жизни пациентов. Однако необходимы дополнительные исследования, для того чтобы данный метод терапии был официально рекомендован для лечения пациентов в подростковом возрасте до 18 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action // *World Allergy Organization Journal*. 2014. Vol.7, I.12.
2. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)/ N.Pearce, N.Ait-Khaled, R.Beasley et al. // *Thorax*. 2007. Vol.62. P.758–766.
3. cdc.gov. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
4. Заболеваемость всего населения России в 2014 году: статистические материалы. Ч.II./ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, 2015.
5. Klok T., Kaptein A.A., Brand P.L.P. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015.Vol.26, № 3. P. 197–205.
6. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control / N.S.Jentzsch, P.Camargos, E.S. Sarinho et al.// *Respir. Med*. 2012.Vol.106, № 3. P. 338–343. doi:

- 10.1016/j.rmed.2011.12.001. Epub 2011 Dec 20.
7. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil / P.M. Santos, A.D'Oliveira, L.A. Noblat et al. // J. Bras. Pneumol. 2008. Vol.34. P. 995–1002.
8. What do adolescents with asthma really think about adherence to inhalers? Insights from a qualitative analysis of a UK online forum / A. De Simoni, R. Horne, L. Fleming et al. // BMJ Open. 2017. Vol.7.
9. Morton R.W., Everard M.L., Elphick H.E. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room // Arch. Dis. Child. 2014.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org
11. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
12. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
13. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org.
14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
15. Allergy/Asthma Information Association [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.aaia.ca/en/new_treatment_strategy_for_asthma.htm.
16. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study // Clin. Drug Investig. 2012. Vol.32, № 7. P. 439–449.
17. Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children / Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD007313.
18. De Bilderling, Smal D., Bradatan E. Formoterol-budesonide combination for maintenance and relief in children and adolescents with asthma // Rev. Med. Liege. 2016. Vol.71, № 12. P. 546–550.
19. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment / C.R. Jenkins, G. Eriksson, E.D. Bateman et al. // BMC Pulm. Med. 2017. Vol.17, № 1. P. 65.
20. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials / P.M. O'Byrne, J.M. FitzGerald, N. Zhong et al. // Trials. 2017. Vol.18, № 1. P.12. ■