

Современные представления о применении антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в лечении бронхиальной астмы у детей

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10010

Э.В. Чурюкина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия

Несмотря на лечение бронхиальной астмы (БА), в соответствии с современными рекомендациями, ингаляционными кортикостероидами в качестве монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами, по крайней мере у 40% пациентов не удается достигнуть контроля заболевания. Антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий (через жидкостный ингалятор Респимат) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества в качестве дополнительной стратегии достижения контроля БА. В статье освещены фармакологические свойства Тиотропия, механизм его действия при астме. Представлены результаты собственного исследования автора по применению Тиотропия у детей 6–11 лет с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антихолинергический препарат длительного действия, Тиотропий.

Для цитирования: Чурюкина ЭВ. Современные представления о применении антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в лечении бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 29-38, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10010

Current views on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in the treatment of bronchial asthma among children

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10010

E. V. Churyukina

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Despite treatment of bronchial asthma, in accordance with current recommendations, inhaled corticosteroids as monotherapy or in combination with long-acting β_2 agonists, at least 40% of patients fail to achieve disease control. The long-acting anticholinergic drug Tiotropium (through a liquid inhaler Respimat) is recommended for use in adults and children over 6 years of age by experts from GINA, the Russian respiratory society and the Pediatric respiratory society as an additional strategy for achieving bronchial asthma control. The article highlights the pharmacological properties of Tiotropium and its mechanism of action in asthma. The results of the author's own research on the use of Tiotropium in children 6–11 years of age with moderate and severe bronchial asthma in real clinical practice are presented.

Key words: bronchial asthma, anticholinergic medication long-acting, Tiotropium.

Для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАиП, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар
Адрес: 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Башкирская, д. 4/1, кв. 9
E-mail: echuryukina@mail.ru

For correspondence:

Ella V. Churyukina, candidate of medical sciences, head of the Department of allergic and autoimmune diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-don, associate Professor of the Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics Kuban State Medical University, Krasnodar

Address: 4/1 Bashkirskaya str., ap. 9, Rostov-on-don, 344068, Russia

E-mail: echuryukina@mail.ru

For citation: Churyukina EV. Current views on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in the treatment of bronchial asthma among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 29-38, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-10010

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и преходящими симптомами. Астмой страдают примерно 360 миллионов человек во всем мире [1]. Это самое распространенное хроническое заболевание детского и подросткового возраста [2]. Не менее 40% больных продолжают испытывать симптомы и обострения, несмотря на лечение ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в виде монотерапии или в сочетании с длительно действующими бета-2-адреномиметиками (ДДБА) [3–5]. Частые обострения увеличивают стоимость лечения и ассоциируются с повышенным риском развития персистирующей астмы у детей [6–7]. Поэтому основными целями терапии астмы, особенно в этой возрастной группе, являются снижение частоты обострений и достижение контроля симптомов заболевания.

Как и у взрослых, самыми эффективными препаратами первой линии для лечения астмы у пациентов детского и подросткового возраста, считаются ИКС. Они показаны для лечения детей и подростков с персистирующей астмой, в том числе в сочетании с другими противоастматическими препаратами, назначаемыми в рамках поэтапного увеличения объема терапии в тех случаях, когда ИГКС не позволяют добиться желаемого контроля симптомов или обострений [1, 8].

В соответствии со стратегией лечения БА, изложенной в переработанном докладе рабочей группы Глобальной инициативы по бронхиальной астме (версия 2019 г.), согласно резолюции Российского респираторного общества (2014), Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий 5 мкг/сут. через ингалятор, содержащий раствор, рекомендован в качестве дополнительной терапии БА у взрослых и детей с 6 лет. Согласно резолюции Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) рекомендуется добавить Тиотропий в дозе 5 мкг/сут. к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков

в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ ДДБА в средних/высоких дозах [9]. Добавление Тиотропия к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.) [9–10]. Тиотропий сопоставим с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами: воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение), обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы [9]. Оценку эффективности тиотропия следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии [9].

Основные принципы назначения фармакотерапии при БА, изложенные в международных рекомендательных документах и поддерживаемые во многих странах мира, показаны на рисунке, на котором отражены последние изменения рекомендаций по терапии БА (GINA, 2019 г.) [1]. Так, предпочтительной контролирующей терапией (для предотвращения обострений и контроля симптомов) являются следующие ступени: шаг 1 — низкие дозы ИГКС-формотерол по требованию; шаг 2 — ежедневные низкие дозы ИГКС или низкие дозы ИГКС-формотерол по требованию; шаг 3 — низкие дозы ИГКС/ДДБА; шаг 4 — средние дозы ИГКС/ДДБА; шаг 5 — высокие дозы ИГКС/ ДДБА; направить на фенотипическую оценку \pm дополнительная терапия, например: Тиотропий, анти-IgE, анти-ИЛ5/5R, анти-ИЛ4R. Другая контролирующая терапия включает: шаг 1 — низкие дозы ИГКС, применяемые при каждом приеме КДБА; шаг 2 — антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) или низкие дозы ИГКС, применяемые при каждом приеме КДБА; шаг 3 — средние дозы ИГКС или

Стратегия лечения бронхиальной астмы GINA 2019 у взрослых (≥18 лет), подростков (12–17 лет) и пациентов детского возраста (6–11 лет)

Адаптировано автором из "Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019." Available from: www.ginasthma.org

Варианты медикаментозной терапии бронхиальной астмы:
Коррекция терапии в виде перехода на ступень вверх или вниз для конкретного пациента

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ КОНТРОЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
для предотвращения обострений и контроля симптомов
Другие варианты контролирующей терапии

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ
Другие варианты купирующей терапии



Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). Обновление 2019 года. Доступно здесь. Дата последнего просмотра: июль 2019 года. © 2019, Глобальная инициатива по бронхиальной астме, переиздано с разрешения. Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на Ступени 3 являются низкие дозы ИГКС-ДДБА или средние дозы ИГКС.

* Использование вне зарегистрированных показаний; данные только для будесонида-формотерола (буд-форм);

** Использование вне зарегистрированных показаний; отдельные ингаляторы или их комбинация ИГКС и КДБА;

*** Рассмотреть добавление сублингвальной иммунотерапии с антигенами клеща домашней пыли (СЛИТ КДП) у сенсibilизированных пациентов с аллергическим ринитом и ОФВ1 >70% от должных значений;

**** Низкие дозы ИГКС-форм служат препаратом для купирования симптомов для пациентов, которым в качестве поддерживающей и купирующей терапии назначены буд-форм или беклометазона дипропионат-формотерол (БДП-форм).

низкие дозы ИГКС + АЛТР; шаг 4 — высокие дозы ИГКС, дополнительно Тиотропий или дополнительно АЛТР; шаг 5 — добавить низкие дозы пероральных кортикостероидов (ПКС), но учитывать побочные эффекты.

Надо отметить, что в Российской Федерации Федеральные клинические рекомендации (2018 г.) предлагают использовать включение антихолинэргического препарата длительного действия Тиотропия на 3-й ступени: низкие дозы ИГКС + Тиотропия бромид*. Стратегия одобрена в РФ у взрослых в 2014 г., у детей в 2017 г.

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Важность холинергических сигналов в патофизиологии БА хорошо известна. Парасимпатическая нервная система составляет важную часть

нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц [10]. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации, гиперсекреции слизистых желез [11]. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы [12] опосредованно эндогенным нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний — ацетилхолином (Ацх). Из известных в настоящее время 5 типов мускариновых рецепторов (M₁–M₅) лишь M₁, M₂ и M₃ обнаружены в дыхательных путях человека [13]. M₁-рецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических к постсинаптическим волокнам; M₂-рецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах; M₃-рецепторы представлены на клетках-эфферторах (гладкая мускулатура, секретор-

* Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

ные клетки). Активация M_1 - и в особенности M_3 -рецепторов Ацх стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и вызывает бронхokonстрикцию [14–15]. Напротив, M_2 -рецепторы являются ауторецепторами и их активация по механизму обратной связи приводит к подавлению высвобождения Ацх из холинергических волокон, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [11]. Передача сигналов от M_3 -рецептора также приводит к воспалению и ремоделированию дыхательных путей [11]. В дыхательных путях человека максимальная плотность M_3 -рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях, поэтому парасимпатическая иннервация контролирует тонус, главным образом, центральных отделов бронхиального дерева [16]. На долю центральных бронхов приходится примерно 90% от общего сопротивления дыхательных путей. Поэтому даже незначительное изменение тонуса центральных бронхов может привести к существенному изменению общего сопротивления дыхательных путей [17].

При этом ряд факторов могут вызывать повреждение или вовсе устранение M_2 -рецепторов, что может приводить к дополнительному усилению

фоне гиперинфляции, при постнагрузочном бронхоспазме, вегетативной дисфункции [19–20].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОТРОПИЯ БРОМИДА И ЕГО МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ БА

Тиотропий является представителем II поколения антихолинергических препаратов. Тиотропий блокирует действие Ацх на гладкие мышцы бронхов, ингибируя их сокращение. Преимуществами Тиотропия перед другими антихолинергическими препаратами служат его высокая специфическая селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с M -рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромид (см. таблицу 1, 2) [21]. Связываясь со всеми тремя типами M -рецепторов, Тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M_2 , что позволяет считать его селективным по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам, диссоциация связи с которыми медленная, что и определяет длительность его действия (более 24 часов) [21]. У Тиотропия $T_{1/2}$ связи с M_1 - и M_3 -рецепторами составляет 14,6 и 34,7 ч соответственно, а для M_2 -рецепторов эта величина составляет лишь 3,6 ч [21, 22] (см. таблицу 1) [21, 22].

Таблица 1. Связывание и диссоциация Тиотропиума и Ипратропиума с M -рецепторами [21, 22]

Субтипы M -рецепторов	KD (nM)		$T_{1/2}$ (часы)	
	Тиотропиум	Ипратропиум	Тиотропиум	Ипратропиум
M_1	0,04	0,18	14,6	0,11
M_2	0,02	0,20	3,6	0,035
M_3	0,01	0,20	34,7	0,26

Примечание: KD — константа диссоциации (мера аффинности к рецепторам),
 $t_{1/2}$ — время полужизни диссоциации от рецептора (Disse B. и соавт., 1999).

парасимпатической бронхokonстрикции, то есть к повышенному высвобождению Ацх. Ими могут быть нейраминидаза вирусов, интерфероны, медиаторы эозинофилов, ирританты (табачный дым) [18]. Кроме этого, надо помнить, что повышенная активность парасимпатической нервной системы усиливается в ночное время, при ГЭРБ, а также у детей первых лет жизни (функциональное преобладание M -рецепторов в дыхательных путях), у пожилых, курящих, при тяжелой БА на

Медленная диссоциация с M_1 - и M_3 -рецепторами обуславливает длительность действия тиотропия (24 ч) и возможность его применения 1 раз в сутки, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

При этом эффект препарата развивается достаточно быстро, что обусловлено преимущественно местным (дыхательные пути), а не системным действием [22]. После ингаляции примерно 20% дозы препарата достигает легких [24]. Низкая степень

Таблица 2. Свойства антихолинергических препаратов [23]

Препарат	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Ипратропиум	5-30	60-120	4-8
Тиотропиум	30-60	120-360	>24

всасывания со слизистой оболочки дыхательных путей (менее 20%) обеспечивает Тиотропию достаточно высокую безопасность, обусловленную низким риском развития системных побочных эффектов [21].

Помимо снижения тонуса бронхов Тиотропий уменьшает продукцию слизи в дыхательных путях; уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц; оказывает противовоспалительный эффект [25–27]. Противовоспалительный эффект Тиотропий демонстрирует в отношении как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления [27]. Как показывают исследования, Тиотропий редуцирует уровень Th2-цитокинов и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном (яичным овальбумином) [28, 29], уменьшает цитокиновую продукцию и аккумуляцию нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [29]. Таким образом, механизм действия Тиотропия бромида при БА заключается не только в ингибировании M_3 -рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов [30].

Для доставки Тиотропия в дыхательные пути разработан жидкостный ингалятор Респимат. Достоинством этого ингаляционного устройства является простая ингаляционная техника, хорошая координация (не требуется синхронизации вдоха или особого маневра, доступна детям с 6 лет), которая обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля Тиотропия в ингаляторе, содержащем раствор, чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глот-

ки, вследствие чего значительно увеличивается его легочная депозиция [31]. При этом около 55% дозы Тиотропия в жидкостном ингаляторе Респимат выделяется в виде частиц диаметра (1–5 мкм), что также обеспечивает высокую легочную депозицию [32].

Нами было проведено обсервационное, проспективное исследование (без контрольной группы) [33], результаты которого были доложены в формате постерного доклада на ЕААСИ 2019 г., в Лиссабоне.

Целью нашей работы являлась оценка функционального состояния детей с БА после лечения Тиотропием в ингаляторе, содержащем раствор, в течение 3 месяцев в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 12 детей в возрасте 6–11 лет, страдающих персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения, нуждающихся в коррекции базисной терапии (отсутствие контроля БА по критериям GINA 2019), соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Все пациенты имели недостаточный контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинации ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Этим пациентам добавляли Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), в дозе 5 мкг/сут. (2 вдоха по 2,5 мкг) однократно в сутки.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, в возрасте от 6 до 11 лет, с установленным диагнозом БА среднетяжелого и тяжелого течения, не имевшие контроля БА на момент включения в исследование.

Критерии исключения: возраст 12 лет и старше, наличие ГКС-зависимой БА, наличие тяжелой сопутствующей патологии.

На проведение исследования было получено информированное согласие от родителей. Всем пациентам была проведена оценка контроля БА и качества жизни с использованием методов, основанных на субъективных данных (сбор анамнеза, заполнение родителями опросников АСТ, АСQ и AQLQ, опрос о наличии сопутствующих заболеваний), и объективных методов обследования: аускультация, спирометрия (определение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия).

Эффективность оценивали путем мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) до введения бронходилататора, дневных и ночных симптомов БА, потребности в бронходилататорах короткого действия (КДБА) и количества обострений за период наблюдения (3 месяца).

На обязательных контрольных визитах (визиты 1, 2) к врачу (исходно и через 3 месяца от начала лечения) проводилась оценка контроля БА, рассматривалась возможность изменения режима дозирования или дополнительного назначения противовоспалительных лекарственных средств — при недостаточном контроле заболевания. При необходимости было возможно применение препаратов симптоматической терапии — КДБА, что регистрировалось в дневниках самонаблюдения пациента.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы EXCEL пакета MS OFFICE 2010 и программы SPSS v. 26.0.0.1 (критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На обязательных контрольных визитах (визиты 1, 2) к врачу (исходно и через 3 месяца от начала лечения) проводилась оценка контроля БА. При выяснении причин отсутствия контроля БА были выявлены следующие: неадекватная базисная терапия (недостаточный объем терапии — 80%, неправильная техника ингаляции — 45%, несоблюдение режима терапии — 30%), наличие сопутствующей патологии (аллергопатология — атопический дерматит, аллергический ринит; эндокринная патология — ожирение) с недостаточной ее

коррекцией [34]. Устранение вышеуказанных причин, а также диагностика сопутствующей патологии и коррекция ее терапии в полной мере не привели к достижению контроля БА. Этим пациентам была назначена стратегия дополнительной терапии Тиотропиумом через ингалятор, содержащий раствор (Респимат).

Для оценки контроля БА на каждом визите больные опрашивались врачом о наличии дневных и ночных симптомов, таких как кашель, одышка, свистящее дыхание, ограничение дневной активности, переносимость физических нагрузок, ночные приступы. Исходно (при первом визите) у пациентов отмечались дневные симптомы/неделя в баллах $4,7 \pm 2,9$; ночные симптомы в баллах $3,2 \pm 2,1$, $p \leq 0,05$. Потребность в КДБА/неделя $6,2 \pm 3,9$, $p \leq 0,05$. К визиту второму, то есть через 3 месяца после назначенной терапии, 10 пациентов (83,3%) не предъявляли перечисленных выше жалоб. Дневные симптомы/неделя в баллах $1,4 \pm 2,1$, $p \leq 0,05$; ночные симптомы в баллах $1,0 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$. Потребность в КДБА/неделя $2,2 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$.

К настоящему времени для оценки контроля над астмой также разработано и валидизировано несколько мультифункциональных инструментов, которые можно разделить на категориальные и ординарные. Примером категориальных шкал являются шкалы, предложенные в руководстве GINA (категории контроля над БА: «контролируемая», «частично контролируемая» и «неконтролируемая» астма) [35] и в исследовании GOAL (категории: «полностью контролируемая», «хорошо контролируемая» и «неконтролируемая» астма) [36]. Однако такой подход оставляет пробел, или нейтральную зону, в которую входят пациенты, у которых контроль над БА не является ни хорошим ни плохим [37]. Некоторых из этих проблем можно избежать, если выразить контроль в виде непрерывной числовой переменной, что и позволяют делать ординарные шкалы. Явным преимуществом числового смешанного показателя является относительная простота понимания и регистрации абсолютных значений и их изменений пациентами и ухаживающими за ними лицами. Примерами ординарных шкал являются тесты АСQ [38], АСТ [39], АТАQ [40] и АССS [41].

На каждом визите для субъективной оценки контроля БА использовался опросник АСТ — Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test), —

инструмент, созданный специально для выявления пациентов с плохо контролируемой БА [39]. Этот опросник довольно хорошо известен в нашей стране [42–44]. Данный тест разработан на основе опроса, состоявшего из 22 вопросов. Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом; каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (т.о., общее значение шкалы – 5–25 баллов).

К моменту завершения наблюдения большинство (66,6% – 8 детей) пациентов достигли контроля по АСТ и набрали 25 баллов: при первом визите средний балл по АСТ составил 19 (16–23) (от 0 до 25); при втором – средний балл по АСТ: 21 (19–25), $p \leq 0,05$. При этом надо помнить, что опросник АСТ следует рассматривать как дополнительный и довольно субъективный метод оценки контроля БА, часто зависящий от ряда факторов: эмоционального настроения больных, объективности оценки своих ощущений, точности понимания вопросов. Кроме того, «слабым» местом шкалы АСТ является то, что она «не различает» контролируемую и частично контролируемую БА. По всей видимости, одна из причин такой переоценки контроля над БА с помощью АСТ кроется в последнем вопросе анкеты («Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?»). А как известно из предыдущих работ, при подобной постановке вопроса («самооценка») пациенты с БА, как правило, переоценивают свое состояние даже при тяжелых проявлениях БА [45]. В связи с этим для более точной оценки контроля БА нами был дополнительно использован опросник ASQ-5. Опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ) был разработан на основе листа симптомов астмы, предложенных 100 клиницистам, являющимся членами комитетов по разработке руководств по ведению астмы в 18 странах мира [46]. Первоначальный вариант ACQ содержал 7 вопросов, куда были включены пункты, касающиеся 5 наиболее часто встречающихся симптомов астмы, вопрос по использованию КДБА и функциональные данные. Каждому из пунктов опросника присваивается значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль), баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов, общий индекс (от 0 до 6) является сред-

ним значением ответа. Данный инструмент был изучен в 9-недельном исследовании с участием 50 больных БА, которое показало высокий уровень воспроизводимости опросника и изменения контроля над астмой в ответ на противоастматическую терапию. В данном исследовании также была продемонстрирована высокая валидность теста для оценки качества жизни по сравнению с другими методами [46]. Впоследствии был создан 5-вопросный вариант шкалы ACQ (ACQ-5), не включающий пунктов по использованию β_2 -агонистов и функциональные данные [47, 48]. Все версии опросника ACQ были валидизированы в нескольких независимых исследованиях [46–49]. В настоящее время ACQ является инструментом, который чаще всего используется в клинических исследованиях, кроме того, для этого инструмента установлено минимальное клинически значимое различие – 0,5 балла [46]. Средний общий балл ACQ-5 первом визите составил $5,60 \pm 1,2$ (от 0 до 6); при втором визите (через 3 месяца) – $2,71 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$.

Известно, что БА – хроническое заболевание, которое может приводить к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном, социальном аспектах жизни больных, тем самым снижать качество жизни (КЖ). Показатель КЖ, или общее благополучие, является концепцией, которая может быть полезной для определения степени тяжести заболевания. ВОЗ уделяет большое внимание развитию науки о КЖ – как важном инструменте для принятия решения о методах лечения, профилактики, научных исследованиях и подготовке медицинского персонала [34, 50]. Для оценки КЖ мы использовали опросник AQLQ, который пациенты заполняли при первом и втором визитах. Вопросник AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), разработанный профессором E. Juniper (Канада, 1992) специально для больных БА, содержит 32 вопроса, сгруппированные в 4 раздела (симптомы астмы, активность, окружающая среда, эмоции), обладает высокой чувствительностью и может применяться для оценки КЖ при обострении заболевания, а также для контроля эффективности проводимого лечения. Ответы на вопросы оцениваются в баллах по шкале Ликерта от 1 (максимальное негативное влияние симптомов БА на КЖ) до 7 (отсутствие негативного влияния БА на КЖ пациента). Наименьшим клиниче-

ски значимым изменением соответствует оценка 0,5 балла. Средний общий балл для всех пациентов $AQLQ \pm SD$ (от 1 до 7) при первом визите составил $4,78 \pm 1,05$ ($p < 0,05$); при втором визите (через 3 месяца) средний общий балл для всех пациентов $AQLQ \pm SD$ оказался $5,65 \pm 0,49$ ($p < 0,05$).

Известно, что ежедневный самоконтроль повышает организованность пациента, что также положительно влияет на достижение контроля БА. В рамках исследования пациенты с помощью родителей в домашних условиях проводили мониторинг пикфлоуметрии (которому были предварительно обучены) с фиксацией данных в специальных дневниках самонаблюдения. В течение периода наблюдения у всех пациентов улучшились утренние и среднесуточные показатели пикфлоуметрии, нормализовался их суточный разброс. Так, при первом визите средний показатель ПСВ составлял (%) $54,8 \pm 1,7$; суточная вариабельность ПСВ (%) $35,3 \pm 2,3$; при втором визите (через 3 месяца): ПСВ (%) $92,5 \pm 2,7$ ($p \leq 0,05$); суточная вариабельность ПСВ (%) $7,8 \pm 1,6$ ($p \leq 0,05$).

При каждом контрольном визите для объективной оценки контроля БА проводилась спирометрия согласно существующим стандартам и разработанным нами алгоритмом инструментального мониторинга ФВД [44]. На фоне терапии у всех пациентов наблюдался значительный прирост всех показателей ФВД, в частности ФЖЕЛ и ОФВ₁: при первом визите ФЖЕЛ, % от нормы $58,4 \pm 9,6$; ОФВ₁, % $62,3 \pm 4,7$; ОФВ₁ (среднее, л) $1,629$, уве-

личение максимального ОФВ₁ (среднее, л) $+ 0,263$; при втором визите (через 3 месяца) ФЖЕЛ, % от нормы $84,2 \pm 7,2$; ОФВ₁, % $80,4 \pm 2,6$; ОФВ₁ (среднее, л) $2,869$, увеличение максимальной ОФВ₁ (среднее, л) $+ 0,422$.

При конечном контрольном, втором визите (через 3 месяца), анализируя течение заболевания, было отмечено отсутствие обострений заболевания за период наблюдения. Побочных явлений не наблюдалось. В то же время терапевтический успех был достигнут без увеличения доз ИГКС для каждого пациента. Мы сделали вывод, что у детей с умеренной и тяжелой БА добавление к поддерживающей терапии Тиотропия Респимат (5 мкг) улучшает функцию легких и качество жизни, уменьшает выраженность симптомов и частоту обострений [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий (через ингалятор, содержащий раствор) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Одним из инструментов достижения контроля БА у пациентов с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на лечение ИГКС, с или без ДДБА, становится добавление Тиотропия Респимат, который доказал эффективность и высокую безопасность у детей и подростков со среднетяжелой и тяжелой БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019 // www.ginasthma.com*
2. *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: 469–478.*
3. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Pauwels R.A., et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir. Crit Care Med 2004; 170: 836–844.*
4. *Demoly P., Paggiaro P., Plaza V., Bolge S.C., Kannan H., Sohler B. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. Eur. Respir. Rev 2009; 18: 105–112.*
5. *Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. Prim Care Respir J 2011; 20: 315–323.*
6. *Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. Allergy 2013; 68: 1520–1531.*

7. Belgrave D.C.M., Buchan I., Bishop C., Lowe L., Simpson A., Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–1109.
8. Lemanske R.F. Jr, Mauger D.T., Sorkness C.A., Jackson D.J., Boehmer S.J., Martinez F.D. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975–985.
9. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества // Вопросы практической педиатрии. 2017, том 12, №4, с. 77–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.
10. Чурюкина Э.В., Лебедево А.А., Галкина Г.А., Дударева М.В., Левкович М.А. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018, №3 (54), с. 14–20.
11. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015 Mar; 36(3): 164–171.
12. Nadel J.A., Barnes P.J. Autonomic regulation of the airways. *Ann. Rev. Med.* 1984, v. 35, p. 451–467.
13. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н.М. Ненашева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 304 с.: ил. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
14. Disse B., Reichl R., Speck G. et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993, v. 52, p. 537–544.
15. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000, v. 55, p. 411–414.
16. Mak J.C.W., Barnes P.J. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990.V. 141.P. 1559.
17. Fryer A.D., Jacoby D.B. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 158. Suppl. 2. P. S154.
18. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol. Ther.* 2003, v. 98, p. 59–69.
19. Barnes P.J. Pharmacologic Principles. In Murray and Nadel's *Textbook of Respiratory Medicine*, 5th ed. 2010. p. 159–199.
20. Чурюкина Э.В., Ващенко Т.Б., Сизякина Л.П. Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Terra Medica Nova.* 2004. №4 (36). С. 18.
21. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001, v. 10, p. 733–740.
22. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999, v. 64, p. 457–464.
23. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium medicum.* 2002; Том 4, №9: 478–485.
24. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®. Доступно по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t= Ссылка активна на 06.02.2020.
25. Ушколова Е.А. Антихолинергические препараты длительного действия в лечении бронхиальной астмы. *Фарматека. Пульмонология* 2016; 4 (317): 34–40.
26. Ohta S., Oda N., Yokoe T. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010, v. 40, p. 1266–1275.
27. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperre-activity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2012, v. 165, p. 1501–1514.
28. Raemdonck K. et al. *Thorax* 2012; 67(1): 19–25.
29. Bos I., Gosens R., Zuidhof A. et al. Inhibition of allergen-induced airway remodeling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur. Respir. J.* 2007, v. 30, p. 653–661.
30. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. Эффективная фармакотерапия. 29/2014, № 2, с. 2–10.

31. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356.
32. Keating G.M. Tiotropium Respimat Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74 (15): 1801–1816.
33. Churyukina E.V. Assessment of the functional status and application of long-acting m-anticholinergic in children with bronchial asthma in real clinical practice // *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Congress 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal. Abstract TPO805. Wiley-Allergy. P. 456* www.eaaci.org
34. Кожин А.А., Попова В.А., Пузикова О.З., Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019. №1 (56). С. 28–36.
35. Bryan C. Husta et al. *Chest*. 2017 Dec; 152(6): 1296–1305. Published online 2017 Aug 31.
36. Qian C.J., Coulombe J., Suissa S., Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol*; (2017) 83; 2077–2086. doi:10.1111/bcp.13295
37. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001–1006.
38. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902–907.
39. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 59–65.
40. Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1999; 160: 1647–1652.
41. Boulet L.-P., Boulet V., Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122: 2217–2223.
42. Белевский А.С. Тест контроля астмы — «новая игрушка» или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2005; 1: 1–2.
43. Огородова Л.М., Деев И.А., Селиванова П.А. GINA 2006: Контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии. *Пульмонология* 2007; 6: 42–45.
44. Чурюкина Э.В., Никанорова М.В. Диагностический алгоритм спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. №2. С. 131–132.
45. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 263–268.
46. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902–907.
47. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Roberts J.N. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β_2 -agonist use? *Respir. Med.* 2001; 95: 319–323.
48. Svensson K., Mork A.C., Juniper E.F. ACQ — is five out of seven items acceptable in large clinical studies? *Qual. Life Res.* 2003; 12: 771.
49. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying «wellcontrolled» and «not wellcontrolled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100: 616–621.
50. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001, v. 17, p. 589–595.