

Н.П.КНЯЖЕСКАЯ, д.м.н., профессор, Кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Принципы лечения бронхиальной астмы

Изменение в научной концепции бронхиальной астмы (БА) обусловило необходимость создания руководств по диагностике и лечению бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, качество жизни, фармакотерапия, ингаляторы, комбинированные препараты

Основной задачей терапии является установление длительного контроля над заболеванием, а не только устранение его симптомов. Рекомендации по лечению сконцентрированы вокруг четырех основных аспектов:

1. Использование показателей функции внешнего дыхания как объективного отражения степени тяжести течения и мониторингования ответа на терапию.
2. Идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующих обострение и поддерживающих воспаление дыхательных путей.
3. Адекватное фармакологическое лечение для устранения бронхоконстрикции и предотвращения и устранения воспаления дыхательных путей.
4. Достижение партнерских отношений между пациентом и врачом.

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЛЕЧЕНИЯ БА

Мониторирование и периодическая оценка:

- симптомов БА;
 - функции внешнего дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия);
 - качества жизни и функционального статуса;
 - анамнеза обострений;
 - фармакотерапии (нежелательные эффекты, ингаляционная техника, частота использования препаратов для купирования симптомов);
 - взаимодействия врача и пациента и степени удовлетворенности терапией.
- Ограничение воздействия провоцирующих факторов:
- кожное тестирование для идентифицирования причинно-значимых аллергенов;
 - контроль аллергенов и раздражителей в быту и на рабочем месте;
 - предотвращение и лечение вирусных инфекций;
 - предотвращение и лечение гастроэзофагального рефлюкса.
- Фармакотерапия:

- объяснение и подчеркивание роли препаратов (для быстрого купирования симптомов, для длительного лечения);
- ступенчатый подход для увеличения и уменьшения объема проводимой терапии.

Обучение пациента:

- проведение образовательных программ обучения пациента по основным аспектам их заболевания;
- обучение и подчеркивание роли ингаляционной техники и техники пикфлоуметрии;
- разработка планов действий при БА;
- поддержка самоведения пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕРАПИИ БА

Хотя метод излечения БА еще не найден, у большинства больных можно и нужно достичь контроля над заболеванием и поддерживать его.

В развитии БА у детей и у взрослых участвуют одни и те же патофизиологические механизмы. Однако в связи с процессами роста и развития у детей в течении заболевания, действия и побочных эффектах противоастматической терапии возможны различия. Необходимо также учитывать ускоренный метаболизм многих препаратов (глюкокортикоидов, теофиллинов, β_2 -агонистов и др.) у детей, особенно раннего возраста, а также важную роль у детей таких медиаторов воспаления, как цистеиниловые лейкотриены (ЛТ).

Терапию следует подбирать на основании степени тяжести БА у данного пациента, доступности противоастматических препаратов, особенностей системы здравоохранения и социальных, семейных и экономических обстоятельств пациента, а также его индивидуальных особенностей и предпочтений.

В настоящее время наиболее эффективными препаратами для контроля заболевания являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС). Их назначение рекомендовано при персистирующей БА любой степени тяжести. Частоту и тяжесть

обострений значительно снижает длительная терапия ингаляционными глюкокортикоидами. Альтернативой низким дозам ИГКС являются антилейкотриеновые препараты (антагонисты лейкотриеновых рецепторов, АЛТР), которые при легкой степени тяжести БА назначаются в виде монотерапии, при среднетяжелой и тяжелой БА — в комбинации с ИГКС и другими препаратами.

Исследования, в которых принимали участие более 3500 детей, показали, что длительная терапия ИГКС (от 1 до 13 лет) не влияет на увеличение частоты развития остеопороза или переломов костей.

■ Основной задачей терапии является установление длительного контроля над заболеванием, а не только устранение его симптомов.

Наиболее эффективными препаратами для облегчения и купирования острых симптомов БА являются β_2 -агонисты с быстрым началом действия.

Телефонные опросы 1700 пациентов с БА, выбранных случайным образом по телефонным номерам, проведенные в США, выявили, что у 77% имеется среднетяжелая или тяжелая БА. Две трети респондентов сообщили, что БА вызывает некоторые или значительные ограничения физической активности, причем у многих из этих пациентов в течение предшествующего года отмечались признаки обострения, потребовавшие обращения за неотложной помощью (33%) или госпитализации (14%), а также приведшие к 5 и более дням пропуска работы (19%). Данные опроса также свидетельствуют, что лишь немногие из опрошенных пациентов (около 20%) регулярно проводили терапию для контроля заболевания. Также был выявлен неожиданный факт: многие из этих пациентов считали, что для улучшения их состояния сделать ничего нельзя. Таким образом, цели терапии, определенные в национальных и международных руководствах, достигаются редко. Однако в ходе ряда проспективных исследований было показано, что контроль БА может быть достигнут у подавляющего большинства пациентов. Эти данные также демонстрируют возможность использования высоких стандартов контроля БА, а также показывают преимущество комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), при необходимости — в сочетании с АЛТР, в достижении контроля БА.

■ В развитии БА у детей и у взрослых в основном участвуют одни и те же патофизиологические механизмы.

■ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БА

Для лечения БА используют два класса препаратов: препараты для купирования симптомов, которые устраняют проявления острой бронхоконстрикции, и препараты для длительного контроля заболевания, которые при регулярном применении улучшают контроль БА в целом. Однако граница между двумя этими препаратами иногда не столь отчетлива. Например, базисный препарат, относящийся к классу ИГКС (будесонид), может уменьшать симптомы бронхообструкции, препарат АЛТР (монтелукаст), также являющийся препаратом для базисной терапии, используется для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а в концепции терапии БА единым ингалятором комбинированный препарат Симбикорт используется и в качестве базисной терапии, и в качестве препарата по потребности.

■ ПРЕПАРАТЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

Следует подчеркнуть, что, несмотря на достигнутые успехи в лечении БА и применении базисных препаратов,

нельзя полностью исключить прием короткодействующих β_2 -агонистов. Даже при достижении хорошего контроля над БА не существует гарантий полного отсутствия обострений. Контакт с аллергеном, в т.ч. неожиданный, пребывание в на-

■ Наиболее эффективными препаратами для облегчения и купирования острых симптомов БА являются β_2 -агонисты с быстрым началом действия.

курном помещении, воздействие холодного воздуха и другие подобные ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Наиболее эффективными и часто используемыми короткодействующими препаратами для облегчения симптомов бронхиальной обструкции являются агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол).

Основными средствами доставки препаратов для купирования симптомов бронхообструкции являются мультидозные ингаляторы, содержащие β_2 -агонисты с быстрым началом действия, непосредственно попадающие в дыхательные пути, причем эффект наступает быстро, достигается с помощью меньшей дозы, а влияние на весь остальной организм сводится к минимуму.

■ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ БА

■ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ИГКС)

Наиболее эффективными и часто применяемыми препаратами для контроля заболевания являются ингаляционные кортикостероиды (например, беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон и др.). Кортикостероиды подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и могут стимулировать продукцию противовоспалительных протеинов. Они не обладают прямым расслабляющим действием на гладкую мускулатуру, но снижают бронхиальную гиперреактивность и уменьшают частоту обострений БА, по всей вероятности, благодаря широкому спектру противовоспалительного действия. Данное действие наиболее ярко проявляется в подавлении лимфоцитарного-эозинофильного воспаления слизистой дыхательных путей при БА.

Как и у других видов терапии БА, самый высокий терапевтический индекс отмечается при ингаляционном назначении данных препаратов. При регулярном применении ингаляционные кортикостероиды улучшают все индексы контроля БА: степень тяжести симптомов, частоту использования ингаляционных β_2 -агонистов для купирования симптомов, ночные пробуждения, ОФВ1 и ПСВ, бронхиальную гиперреактивность, частоту обострений и качество жизни. Благодаря высокой эффективности и безопасности ингаляционные стероиды рекомендуются всем пациентам с БА, нуждающимся в более активной терапии, чем эпизодическое ингаляционное β -агонистов для купирования симптомов.

Ингаляционное назначение кортикостероидов позволяет снизить риск развития системных побочных эффектов, но не исключает их полностью. Ежедневное применение бу-

десонида (Пульмикорта) в дозе 1000 мкг эквивалентно 35–50 мг перорального преднизолона в день в отношении контроля БА.

■ β_2 -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

β_2 -агонисты длительного действия (формотерол — Оксис, Форадил; салбутамол гемисукцинат — Сальгос) широко используются в терапии тяжелой БА. Препараты применяются как перорально, так и ингаляционно, а также парентерально. Однако в пульмонологической практике наиболее распространенным и эффективным является ингаляционный путь доставки препарата. Преимущество ингаляционных форм обусловлено быстротой развития максимального эффекта, местным (топическим) характером действия, отсутствием выраженного влияния на внутренние органы при использовании в терапевтических дозах.

Препараты эффективны также для профилактики ночных приступов удушья. Их применяют в сочетании с противовоспалительными противоастматическими препаратами. Так, формотерол является пролонгированным β_2 -агонистом с быстрым началом действия и выпускается в трех лекарственных формах: Оксис, Форадил и Атмос. Для этого препарата характерно сочетание фармакологических свойств: высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью, что обеспечивает высокий профиль безопасности препарата, а также быстрое начало действия (в течение 1–3 минут), продолжительность эффекта в течение 12 часов, отсутствие антагонистического действия по отношению к β_2 -агонистам короткого действия, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адrenomиметиков.

Высокие показатели безопасности допускают применение формотерола по потребности, а быстрое начало действия позволяет использовать его в качестве препарата, облегчающего симптомы.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия улучшают функцию внешнего дыхания, уменьшают потребность в β_2 -агонистах короткого действия, эффективны для предотвращения бронхоспазма, спровоцированного аллергенами, физической нагрузкой.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия, в частности формотеролом, эффектов глюкокортикостероидов.

■ АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Лейкотриены синтезируются тучными клетками, эозинофилами, базофилами и другими типами клеток, количество которых нарастает при аллергическом воспалении ды-

хательных путей. Их действием объясняются многие симптомы БА, включая бронхоконстрикцию, повышенную бронхореактивность дыхательных путей, отек слизистой и гиперсекрецию слизи. Действие АЛТР является комплементарным, т.е. дополняющим, к действию ИГКС, поскольку ИГКС, частично блокируя синтез лейкотриенов, не оказывают влияния на их рецепторы (т.е. не действуют на так называемый второй, лейкотриеновый, путь воспаления).

В настоящее время при БА для длительного контроля заболевания широко применяются антагонисты рецепторов лейкотриенов — монтелукаст (Сингуляр) и зафирлукаст (Аколат). АЛТР улучшают такие показатели, как калибр дыхательных путей, бронхиальная гиперреактивность и воспаление дыхательных путей, причем оба препарата снижают частоту обострений БА, хотя и уступают по эффективности ингаляционным кортикостероидам. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов применяют перорально, что позволяет избежать возможных

проблем с техникой ингаляций, а монтелукаст также положительно влияет на комплаентность, поскольку его кратность приема — 1 раз в сутки. Они также эффективны при аллергическом рините и могут применяться у пациентов с БА и сопутствующим аллергическим ринитом.

Ингибиторы лейкотриенов особенно эффективны при аспириновой БА. Приблизительно у 2,5–10,0% пациентов с БА наблюдается непереносимость Аспирина или других НПВП. Считается, что эта реакция возникает в результате ингибирования простагландин-синтетазы, сдвига метаболизма арахидоновой кислоты по лейкотриеновому пути. Лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов может значительно улучшить контроль БА у этих пациентов. Препарат также с успехом применяется при астме физического усилия, при бронхоспазме, провоцируемом холодным воздухом, что крайне важно для многих регионов нашей страны, а предиктором положительного ответа на Сингуляр является также детский возраст — до 10 лет.

Антагонисты рецепторов обладают малой токсичностью. Случай синдрома Churg — Strauss у очень небольшого числа пациентов оказались совпадением, т.к. анализ истории болезни этих пациентов показал, что во всех рассматриваемых случаях возникновение васкулита было связано с отменой терапии системными стероидами, что в свою очередь привело к манифестации легочного васкулита, который ранее расценивался как вариант течения БА. Есть мнение, что синдром маскировался приемом преднизолона и выявлялся в результате снижения дозы преднизона после начала терапии АЛТР.

Необходимо отметить высокую безопасность препарата Сингуляр. При выборе эффективных доз исследования проводились со следующими дозировками препарата: 4, 5, 10, 50, 100 и 200 мг. Было установлено, что эффективные дозы

■ В лечении пациентов со средней и тяжелой БА рекомендуется использовать комбинацию ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия, при необходимости — с добавлением антилейкотриеновых препаратов.

клеточном уровне активации нервов, тучных клеток и эозинофилов в дыхательных путях. При ингаляционном применении они оказывают ингибирующее действие как при антиген-индуцированной астме, так и при бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, а при регулярном применении они умеренно улучшают контроль БА и немного уменьшают бронхиальную гиперреактивность. Однако противовоспалительный эффект препаратов очень низок, поэтому в современные международные рекомендации по лечению БА у детей и взрослых (GINA, PRACTALL) этот класс препаратов уже не включен.

При назначении в виде назального спрея или капель в нос растворы Кромолина могут оказывать некоторый положительный эффект при аллергическом риноконъюнктивите, уменьшая симптомы заболевания.

ТЕОФИЛЛИНЫ (МЕТИЛКСАНТИНЫ) ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Теofilлины длительного действия применяются в терапии БА как бронходилататоры и при длительном применении улучшают контроль БА. В связи с меньшей эффективностью по сравнению с β_2 -агонистами длительного действия и риском токсичности эта группа применяется редко. Ингаляционные β -агонисты эффективно облегчают симптомы острой бронхоконстрикции, а низкие дозы ингаляционных кортикостероидов эффективно улучшают контроль БА. В настоящее время выявлено, что теofilлины облегчают симптомы и обладают противовоспалительными эффектами даже при применении в низких дозах, при которых риск токсических эффектов невелик. Новым механизмом действия, приписываемым теofilлинам, — индукцией активности гистондеацетилазы и «down»-регуляцией экспрессии воспалительных генов, может объясняться эффективность теofilлинов при назначении в комбинации с ингаляционными кортикостероидами.

АНТИ-IgE АНТИТЕЛА

Новым подходом к лечению БА являются гуманизированные анти-IgE антитела, омализумаб (Ксолар). Исходные моноклональные антитела были получены от мышей, сенсибилизированных к IgE. Были отобраны антитела, направленные против фрагмента IgE, который связывается с рецепторами тучных клеток, базофилов и других воспалительных клеток, ингибируя связывание IgE без активации IgE, связанного с клетками, и провокации дегрануляции тучных клеток.

Подкожное введение омализумаба ингибирует ранний и поздний бронхоспастический ответ на аллергенную провокацию. У пациентов с хронической атопической средней тяжести или тяжелой БА, требующих терапии высокими дозами ингаляционных кортикостероидов или пероральных кортикостероидов, лечение омализумабом снижает частоту обострений БА, уменьшает степень тяжести БА и позволяет при стероидозависимой БА снизить поддерживающую дозу

кортикостероидов или полностью отменить их. Это лечение улучшает течение других IgE-опосредованных заболеваний, таких как аллергический ринит. Терапия моноклональными анти-IgE антителами также снижает анафилактическую чувствительность к пищевым аллергенам.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ (ИГКС+ДДБА)

В GINA-2002, а также в последующих руководствах по лечению БА в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА рекомендуется использовать комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) и β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА). В ходе многочисленных исследований показано, что включение ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия в схему лечения больных, у которых БА не удается полностью контролировать различными дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в два и более раза (уровень доказательности А).

СПАРРИНГ-ЭФФЕКТ ДДБА И ИГКС

ИГКС увеличивают количество β -рецепторов и повышают их активность, а β -рецепторы, в свою очередь, запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию глюкокортикоидного рецептора и образованию активного комплекса «ГКС+ГКР» под действием меньших доз ИГКС, увеличивают транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью гена-мишени (глюкокортикоидчувствительный элемент, ГЧЭ). Это вызывает усиление противовоспалительной активности и повышение синтеза β -рецепторов.

В настоящее время данные классы препаратов рассматривают в качестве синергистов, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне. β_2 -агонисты обеспечивают повышение ядерной транслокации комплекса «ГКС+рецептор», при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами ИГКС. В свою очередь присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена «down»-регуляции.

Следует помнить, что использование монотерапии β_2 -агонистами приводит к развитию феномена «down»-регуляции β -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов вплоть до развития астматических состояний. Существующие руководства по терапии БА предусматривают раннее назначение ИГКС, особенно в тех случаях, когда пациент более 4 раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения симптомов. Пролонгированные β_2 -агонисты могут назначаться только в дополнение к ИГКС. Регулярное применение ДДБА для плановой терапии требует их обязательного сочетания с ИГКС.

Назначение формотерола больным БА возможно только при одновременном назначении адекватных доз ИГКС.

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ИГКС И ДДБА

Комбинируемая терапия ИГКС и ДДБА делает возможным эффективное лечение БА с помощью относительно низких доз ИГКС, что привело к внедрению в практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Результаты контролируемых исследований также свидетельствуют, что введение ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия в виде комбинированного препарата так же эффективно, как и раздельное введение каждого из них (уровень доказательности В).

Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают комплаенс, обеспечивают одновременное введение β_2 -агониста и ИГКС. В настоящее время существуют три препарата с фиксированными комбинациями: «будесонид+формотерол (Симбикорт)», «бекламетазон+формотерол (Фостер)».

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЕДИНЫМ ИНГАЛЯТОРОМ

«Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид (Симбикорт), он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Было показано, что такой подход к лечению приводит к уменьшению обострений и улучшению контроля БА у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности А)» (GINA-2006). Такой подход к терапии БА получил название стратегии или концепции лечения единым ингалятором. Научное обоснование этого способа контроля БА связано с:

- доказанным преимуществом увеличения дозы будесонида на период обострения БА;
- быстрым наступлением противовоспалительного эффекта будесонида;
- быстрым началом действия формотерола;
- эффективностью использования формотерола по требованию для купирования симптомов БА;
- эффективностью терапии Симбикортом в лечении острых ситуаций;
- хорошей переносимостью высоких доз Симбикорта.

Важной особенностью этой стратегии является не только способность Симбикорта (160/4,5) быть базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, но и возможность немедленного облегчения симптомов БА. Международные руководства рекомендуют комбинированный препарат, содержащий ИГКС, использовать по потребности. Таким образом, в момент затрудненного дыхания пациент применяет не только бронхорасширяющее средство, но и противовоспалительный препарат — будесонид.

Каждое изложенное положение новой стратегии подтверждено клиническими исследованиями, в которых было доказано, что Симбикорт обладает необходимой быстротой

достижения бронхолитического эффекта и безопасен при применении в высоких дозах.

Согласно положениям GINA-2006 при использовании будесонида/формотерола по потребности оба компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также обеспечивают улучшение контроля БА при использовании относительно низких доз препаратов. Применяя для купирования симптомов Симбикорт, больные увеличивают объем противовоспалительной терапии непосредственно в ответ на самые ранние проявления начинающегося обострения. С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях быстро исчезала, и, следовательно, общие дозы ИГКС при стратегии лечения единым ингалятором оказались в среднем меньше, чем при стандартных режимах дозирования.

Эффективность и безопасность этой стратегии была подтверждена в ходе 6 крупных международных контролируемых рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 14 219 больных БА. Исследования показали, что использование Симбикорта в качестве единого ингалятора более эффективно предотвращает обострения, чем применение более высоких доз ИГКС или фиксированных комбинаций Симбикорта. Этот режим приема базисной терапии позволял уменьшить у больных потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА, увеличить число ночей без пробуждений из-за симптомов БА и улучшить показатели спирометрии.

Таким образом, стратегия лечения единым ингалятором нашла отражение в рекомендациях GINA-2006: «использование комбинации быстро- и длительно действующего β_2 -агониста и ингаляционного глюкокортикостероида в одном ингаляторе эффективно в отношении поддержания высокого уровня контроля БА и уменьшает обострения, требующие терапии системными стероидами и госпитализации». Положительный эффект, выражающийся в предотвращении обострений, по-видимому, является следствием раннего вмешательства на очень ранней стадии угрожающего обострения.

При использовании данного подхода к лечению БА максимальная суммарная суточная доза Симбикорта составляет не более 12 инг/сут. Именно это положение смущает ряд специалистов, т.к. препарат, используемый в качестве препарата по потребности, должен иметь достаточно большой диапазон применения доз. Ведь и короткодействующие препараты для купирования симптомов БА также могут применяться в высоких дозах. Однако при правильном подходе к использованию данного метода контроля БА (по результатам клинических исследований) дополнительные дозы Симбикорта не превышают более 2–3 дополнительных ингаляций в день, а у большинства пациентов — не более 3–4 ингаляций в неделю.

Симбикорт как единый ингалятор назначают прежде всего пациентам с подтвержденным диагнозом БА в возрасте 18 лет и старше, нуждающимся в приеме базисной тера-

пии комбинированным препаратом, а также применяющим ингаляционные β_2 -агонисты по потребности.

Целью терапии единым ингалятором, так же как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов, является достижение контроля над БА. Это направление в современной терапии БА находит все большую поддержку среди врачей и пациентов. Исследования показали, что такой режим дозирования Симбикорта при БА положительно влияет на контроль заболевания, резко сокращая возможность возникновения обострения и минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении системных глюкокортикостероидов. Необходи-

димо также помнить и о роли «второго пути воспаления» и комплементарном действии антилейкотриеновых препаратов, которые согласно международным рекомендациям являются еще одной альтернативой повышения доз ИГКС и важным компонентом достижения контроля БА, даже у пациентов, уже получающих комбинированную терапию. Следует отметить, что применение данной стратегии позволяет сократить заболеваемость вирусными инфекциями, что очень актуально в странах с холодным климатом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302–8.
2. Drazen J.M., Austen K.F. Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:985–98.
3. Chang A.B., Harry V.A., Simpson J., et al. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child* 2002;86:270–75.
4. Chetta A., Foresi A., Del Donno M., et al. Airways remodelling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111: 852–57.
5. Cruz A.A., Lima F., Sarinho E., et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007;37:197–207.
6. Holgate S., Dahlen S-E. SRS-A to Leukotrienes, 1997.
7. Humbert M., Beasley R., Ayres J., et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
8. Kirby S., Falcoz C., Daniel M.J., et al. Salmeterol and fluticasone propionate given as a combination. Lack of systemic pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:781–91.
9. Global Initiative for Asthma. Workshop Report [Электронный ресурс], 2006. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
10. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R., Runnerstrom E., Sandstrom T., Svensson K., Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392–1397.
11. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S., Tattersfield A.E., O'Byrne P., Barnes P.J., Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Eng J Med* 1997; 337:1405–11.
12. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D., Svensson K., Pauwels R.A., O'Byrne P.M. A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161: 996–1001.
13. Miller-Larsson A., et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel Mechanism for Prolonged Retention of Topically Applied Steroid in Airway Tissue//Drug Metabolism and Disposition. 1998. — Vol. 26, P. 623–630.
14. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity//Clin Ther. — 2003. — Vol. 25. — P. 28–41.
15. Miller-Larsson A., et al. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due to Esterification//Am J Respir Crit Care Med. — 2000. — Vol 162. — P. 1455–1461.
16. Boorsma M., et al. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide//Eur Respir J. — 1996. — Vol. 9(7). — P. 1427–1432.
17. Foresi A., Morelli M.C., Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000; 117: 440–6.
18. Palmquist M. et al. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999.
19. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A., Bommer A.M., Marse F.P. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996; 9:1684–8.
20. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R., et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol* 1994; 251: 127–35.
21. Molimard M., et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 583–588.
22. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1204–1208.
23. Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.*, 1999; 13: 988–992.
24. Tattersfield A.E., Lofdahl C-G., Postma D.S., et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
25. Pauwels R.A., Sears N.R., Cambell M., et al. Formoterol as relie medication in asthma: a world safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.*, 2003; 22: 787–794.
26. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y.J., Ekstrom T., Bateman E.D. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 129–136.
27. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L. et al; and MONICA Study Group. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-Месяц open-label study: the MONTELUKAST In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med.* doi:10.1016/j.rmed.2009.11.022.
28. Keith P.K., Koch C., Djandji M. et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). *Can Respir J* 2009;16(suppl): 17A–24A.