Подходы к терапии больных бронхиальной астмой у взрослых и детей: новые данные

Э.В. Чурюкина

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное хроническое воспалительное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп. Глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA, 2019) определяет стратегию ведения и цели терапии данного заболевания, способы достижения общего контроля астмы, что означает контроль симптомов БА и снижение риска обострений. За последние десятилетия на порядок выросла доля пациентов с контролируемым течением заболевания, однако остается значительной доля пациентов, у которых не достигается контроль БА. На сегодняшний день для лечения пациентов с персистирующей БА рекомендуют базисную терапию препаратами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия, которые имеют хороший профиль эффективности и безопасности. Антихолинергический препарат длительного действия тиотропия бромид рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Современные подходы к терапии БА не позволяют добиться успеха у всех пациентов, поэтому тиотропий становится новым инструментом для достижения контроля БА. В обзоре освещены фармакологические свойства тиотропия, представлены новые данные по его применению у больных БА, а также результаты собственного исследования автора.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль бронхиальной астмы, антихолинергические препараты, тиотропий, Респимат.

Для цитирования: Чурюкина Э.В. Подходы к терапии больных бронхиальной астмой у взрослых и детей: новые данные. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):66–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-66-71.

Treatment approaches to asthma in adults and children: novel data

E.V. Churyukina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Asthma is a complex heterogeneous chronic inflammatory disease with high rates across all age groups. Global initiative for asthma (GINA 2019) provides strategy for asthma management, its treatment goals, and measures to control asthma (i.e., to improve the control of asthma symptoms and to reduce the risk of exacerbations). Over recent decades, the number of patients with controllable asthma have increased by ten times, however, asthma is still uncontrollable in many individuals. Currently, patients with persistent asthma are prescribed with basic therapy using inhaled corticosteroids (ICS), and ICS and long-acting β_2 agonist combinations characterized by good efficacy and safety profile. Tiotropium, an anticholinergic drug, is recommended by GINA, Russian Respiratory Society, and Pediatric Respiratory Society in adults and children over 6 years. Current treatment approaches do not provide asthma control in 100% of patients, therefore, tiotropium is a novel tool to achieve asthma control. This paper highlights pharmacological properties of tiotropium and addresses recent data on tiotropium use in asthma as well as author's results.

Keywords: asthma, asthma control, anticholinergic drugs, tiotropium, Rеспимат.

For citation: Churyukina E.V. Treatment approaches to asthma in adults and children: novel data. Russian Medical Review. 2020;4(1):66–71. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-66-71.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — сложное гетерогенное хроническое воспалительное заболевание, имеющее высокую распространенность среди всех возрастных групп. По крайней мере 360 млн людей во всем мире страдают БА [1]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков — около 10% [2].

За последние десятилетия на порядок выросла доля пациентов с контролируемым течением БА: с 5% в 1999 г. (AIRE)

до 55% в 2014 г. (REALISE) [3]. Эта положительная тенденция связана прежде всего с развитием фармакотерапии БА, внедрением протоколов лечения в клиническую практику и увеличением числа больных, получающих базисную терапию препаратами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), комбинаций ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА). Однако при этом остается значительной доля пациентов, у которых не достигается контроль БА даже в условиях контролируемых клинических исследований [4]. По данным исследования REALISE, около 45% пациентов имели неконтролируемую астму, а 44% нуждались

в применении системных глюкокортикостероидов в течение последнего года, 24% обращались за неотложной медицинской помощью и 12% были госпитализированы по поводу обострений БА в течение предыдущего года [5]. Среди этой категории особый интерес представляют пациенты с тяжелой БА, которые составляют небольшую (5–10%), но сложную группу больных, зачастую рефрактерных к традиционной терапии, с высокой частотой обострений (в 20 раз чаще, чем при легкой и средней степени тяжести БА), госпитализаций, незапланированных визитов к врачу (в 15 раз чаще), обращений за медицинской помощью [3]. Тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, выделяемых на заболевание в целом [3]. Только сохраняющееся отсутствие контроля после устранения факторов, влияющих на достижение контроля (коррекция терапии, техника ингаляции, исключение других диагнозов, повышение приверженности лечению), говорит о действительно тяжелой БА. Сниженный ответ на ИГКС часто встречается у пациентов с различными фенотипами [4, 6]. Считается, что примерно 25% больных БА не отвечают на действие ИГКС [7]. Опубликованы данные о возможных нежелательных эффектах, связанных с приемом ИГКС: инфекциях (пневмонии, кандидоз голосовых связок и полости рта, туберкулез, микобактериоз), системных эффектах ИГКС (остеопороз, катаракта и глаукома, надпочечниковая недостаточность), локальных эффектах ИГКС (дисфония) [6, 8–10].

В публикациях последних лет все чаще встречается информация о связи ИГКС с инфекциями. Так, исследователи показали значимую взаимосвязь между использованием ИГКС и риском развития микобактерий у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (БА и ХОБЛ) [11].

Zhang et al. [12] обнаружили почти четырехкратное увеличение количества *Streptococcus pneumoniae* в верхних дыхательных путях у детей с БА при использовании ИГКС. McKeever et al. [13] указали на повышенный риск пневмонии или инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с БА в возрасте 18–80 лет при использовании ИГКС, особенно в больших дозах. Другие исследователи обнаружили, что с использованием ИГКС связаны такие осложнения, как снижение плотности костной ткани, глазная гипертензия, возникновение и прогрессирование диабета, подавление роста у детей и снижение иммунитета [14–16]. Установлено, что более высокие дозы ИГКС увеличивают риски развития пневмонии [17]. Ряд ученых из Испании и США выявили, что иммуносупрессивное и противовоспалительное действие ИГКС может влиять на патогенез пневмонии и клинические проявления и, наоборот, их противовоспалительное действие может играть роль вспомогательной терапии при тяжелой пневмонии [18].

Клиническая эффективность низких доз ИГКС по сравнению с высокими дозами

На сегодняшний день ИГКС являются первой линией лечения пациентов с персистирующей БА, имеют хороший профиль эффективности и безопасности [6]. Ряд исследователей оценивали клиническую эффективность разных доз ИГКС [19–21]. В обзоре РКИ Adams et al. показано, что при использовании средних доз ИГКС пациенты достигают контроля БА, сопоставимого с контролем при применении высоких доз ИГКС [22]. В РКИ, проведенных с участием детей и подростков, были показаны схожие результаты [19–21].

Эти и многочисленные другие исследования легли в основу изменений рекомендаций по терапии БА GINA, 2019 г. [6]. Предпочтительная контролирующая терапия (для предотвращения обострений и контроля симптомов) представлена двумя подходами, каждый из которых включает 5 шагов, направленных на увеличение лечебной нагрузки до достижения контроля БА (рис. 1).

Надо отметить, что в РФ Федеральные клинические рекомендации (2018) предлагают использовать антихолинергический препарат длительного действия тиотропий на шаге 3: низкие дозы ИГКС + тиотропий (тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА). Показание к применению было зарегистрировано в РФ в 2014 г. для взрослых и в 2017 г. для детей.

Роль ацетилхолина в патогенезе бронхиальной астмы

Значимость холинергических сигналов в патофизиологии БА хорошо известна. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации, гиперсекреции слизистых желез [23]. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы M1, M2 и M3, обнаруженные в дыхательных путях человека [24].

Максимальная плотность M3-рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях, поэтому парасимпатическая иннервация контролирует тонус, главным образом, центральных отделов бронхиального дерева [25]. 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 [26].

Ряд факторов могут вызывать повреждение или вовсе устранение M2-рецепторов, что может приводить к дополнительному усилению парасимпатической бронхоконстрикции, т.е. к повышенному высвобождению ацетилхолина (АЦХ). Ими могут быть нейраминидаза вирусов, интерфероны, медиаторы эозинофилов, раздражители (табачный дым) [27].

В целом повышение парасимпатического тонуса при БА обусловлено несколькими механизмами [28]: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспалительного процесса в нижних дыхательных путях, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением АЦХ из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Таким образом, дисфункция холинергической нервной системы принимает значимое участие в патофизиологических механизмах при БА, поэтому применение антихолинергических препаратов длительного действия является обоснованным и патогенетически значимым.

Механизм действия тиотропия бромида 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

Рис. 1. Стратегия лечения бронхиальной астмы (GINA, 2019)

Fig. 1. Global initiative for asthma (GINA, 2019)

специфическая селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с М-рецепторами выше, чем ипратропия бромид, в 6–20 раз [29]. Связываясь со всеми тремя типами М-рецепторов, тиотропий быстро высвобождается из связи с М2-рецептором, что позволяет считать его селективным по отношению к М1- и М3-рецепторам, диссоциация связи с которыми медленная [30]. Этот факт определяет длительность его действия (более 24 ч) и возможность применения 1 р./сут, что значительно повышает приверженность пациентов лечению (рис. 2).

Эффект препарата развивается достаточно быстро, что

Рис. 2. Механизм действия тиотропия

Fig. 2. Mechanism of action of tiotropium

обусловлено преимущественно местным (дыхательные пути), а не системным действием [31]. Приблизительно 40% от величины ингаляционной дозы осаждается в легких [32]. Низкая степень всасывания со слизистой оболочки дыхательных путей (менее 20%) обеспечивает тиотропию низкий риск развития системных побочных эффектов, т. е. достаточно высокую безопасность [30].

Тиотропий также уменьшает продукцию слизи в дыхательных путях и ремоделирование бронхиальной стенки, оказывает противовоспалительный эффект в отношении эозинофильного и нейтрофильного воспаления [32–34]. Таким образом, механизм действия тиотропия при БА заключается не только в ингибировании М3-рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов [28].

Для доставки тиотропия в дыхательные пути разработан уникальный 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 из устройства Респимат® чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глотки, тем самым значительно увеличивая его легочную депозицию [35]. При этом около 55% дозы тиотропия в ингаляторе Респимат® выделяется в виде частиц диаметром 1–5 мкм, что также обе-

спечивает высокую легочную депозицию [36]. Респимат® на сегодняшний день считается одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути, в т. ч. у детей и подростков.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

Действие тиотропия при БА изучалось по крайней мере в 13 РКИ (более 5100 больных БА). Эффективность добавления к проводимой терапии тиотропия Респимат® у взрослых пациентов с отсутствием контроля БА, несмотря на лечение, включающее ИГКС/ДДБА, изучалась в 3 РКИ, в т. ч. в исследовании *PrimoTinA-asthma*® [37] (48-недельное плацебо-контролируемое исследование). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут или плацебо Респимат® 1 р./сут + высокие дозы ИГКС + ДДБА. Результаты исследования: улучшение легочной функции при терапии тиотропием на 24-й нед. (пикового ОФВ_{1(0-3ч)} до 154 мл и минимального ОФВ₁ до 111 мл); вероятность улучшения контроля БА на 48-й нед. на 68% больше по сравнению с плацебо; снижение риска тяжелых обострений БА на 21% и снижение риска ухудшения БА на 31%; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо.

ИССЛЕДОВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ И ДЕТЕЙ

RubaTinA-asthma® (2016): 398 пациентов подросткового возраста (12–17 лет) с БА средней тяжести, получающих средние дозы ИГКС + АЛТР. Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут + средние дозы ИГКС ± АЛТР. Результаты: значимое улучшение легочной функции на 24-й нед. при терапии тиотропием; улучшение до 174 мл пикового ОФВ_{1(0-3ч)}, улучшение минимального ОФВ₁ при применении тиотропия 5 мкг (117 мл) и АУС_(0-3ч) при применении обеих доз (до 181 мл); улучшение ответа пиковой максимальной объемной скорости 25–75% на 24-й нед. и ответа пиковой скорости выдоха на 24-й и 48-й нед. при терапии тиотропием; относительная доля пациентов с ответом на лечение в соответствии с АСQ-6 и АСQ-7 выше в обеих группах приема тиотропия; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо. Вывод: тиотропий Респимат® в дополнение к поддерживающей терапии способствовал значимому улучшению функции легких, контроля симптомов БА, а также качества жизни. При этом наибольший эффект достигается при использовании дозы 5 мкг/сут. Безопасность и переносимость тиотропия Респимат® сопоставимы с профилем безопасности и переносимости плацебо [38].

CanoTinA-asthma® (2016): 403 пациента (6–11 лет) с БА средней тяжести с выраженными симптомами, получающих средние дозы ИГКС ± АЛТР. Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут + средние дозы ИГКС ± АЛТР. Результаты: улучшение легочной функции на 24-й нед. при применении тиотропия (пикового ОФВ_{1(0-3ч)} на 170 мл и 164 мл и минимального ОФВ₁ на 116 мл и 118 мл для тиотропия в дозах 5 мкг и 2,5 мкг соответственно); улучшение показателей легочной функции, выявленное на 24-й нед., сохранялось до 48-й нед.; на 24-й нед. более 80% пациентов, получавших тиотропий, считались ответившими на лечение; профиль безопасности сопоставим с профилем безопасности плацебо [39].

PencieTinA-asthma® (2016): 392 пациента (12–17 лет) с тяжелой БА, получающих высокие/средние дозы ИГКС с одним контролирующим препаратом и более (ДДБА, АЛТР и др.). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг 1 р./сут, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг 1 р./сут, или плацебо Респимат® 1 р./сут. Вывод: у подростков с тяжелой БА тиотропий Респимат 5 мкг/сут можно рассматривать в качестве опции для увеличения объема терапии. Безопасность и переносимость тиотропия сопоставимы с безопасностью и переносимостью плацебо [39].

Особый интерес представляет исследование безопасности тиотропия у детей дошкольного возраста (1–5 лет) при симптоматической персистирующей БА, выполненное Bisgaard et al. (2016). Дизайн: тиотропий Респимат® 5 мкг, или тиотропий Респимат® 2,5 мкг, или плацебо Респимат® в качестве дополнения к стандартной терапии в течение 12 нед. Заключение: применение тиотропия 1 р./сут в виде дополнения к стандартной терапии хорошо переносится и может уменьшить обострения у детей дошкольного возраста (1–5 лет) с неконтролируемой БА [40].

Тиотропий Респимат® демонстрирует универсальность в достижении контроля, он одинаково эффективен независимо от фенотипа БА [37].

Kerstjens et al. оценили эффективность и безопасность тиотропия Респимат® в сравнении с салметеролом при среднетяжелой и тяжелой БА (233 центра, 14 стран), не контролируемой средними дозами ИГКС. Было показано, что у пациентов с тяжелой БА тиотропий улучшает функцию легких и уменьшает риск обострения при добавлении к ИГКС [41].

В недавнем обзоре проведено сравнение влияния тиотропия, ДДБА и АЛТР на функцию легких и обострения у детей и подростков (4–17 лет) с БА в качестве дополнения к лечению ИГКС. В этих исследованиях тиотропий и ДДБА обеспечили большее улучшение функции легких по сравнению с АЛТР, чем плацебо в качестве такого дополнения к ИГКС. Профиль безопасности тиотропия сопоставим с профилем безопасности плацебо [42].

Несмотря на использование предпочтительной контролирующей терапии (включая ИГКС с ДДБА или без ДДБА), значительная часть больных БА имеют недостаточный контроль заболевания и подвержены риску повторных симптомов и обострения астмы [6]. Это вызывает снижение качества жизни, увеличивает бремя БА [43] и оказывает негативный экономический и социальный эффект [44]. Поэтому важно выбрать соответствующее лечение БА для достижения хорошего контроля симптомов и минимизировать риск обострений. Дополнительная терапия тиотропием 5 мкг продлевала время до первого обострения БА по сравнению с плацебо, что соответствовало снижению риска на 21% (отношение рисков 0,79; 95% ДИ 0,62–1,00; $p=0,03$). Таким образом, показано, что у взрослых с симптоматической тяжелой БА, несмотря на терапию ИГКС/ДДБА, дополнительная терапия тиотропием уменьшает сезонные пики обострения БА, обеспечивая годичный период ремиссии [45].

В резолюции Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) рекомендуется добавить тиотропий Респимат® 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 [46]. Добавление тиотропия (например, Спирива® Респимат®) 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 [46]. Тиотропий Респимат® сопоставим с ДДБА по бронхопротективному эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов с особенностями заболевания (вызываемые респираторными вирусными инфекциями обострения, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы) или триггерными факторами (воздействие табачного дыма) [46]. Оценку эффективности тиотропия Респимат® следует проводить не ранее чем через 3 мес. от начала терапии [46].

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведено собственное наблюдательное исследование [47], целью которого являлась оценка функционального состояния детей с БА после применения Спирива® Респимат® в течение 3 мес. в условиях реальной клинической практики. В исследование были включены 12 детей в возрасте 6–11 лет, страдающих БА средней и тяжелой степени с недостаточным контролем БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Этим пациентам добавляли Спирива® Респимат® в дозе 5 мкг/сут. Эффективность оценивали путем мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), ОФВ₁ до введения бронходилататора, симптомов БА, потребности в бронходилататорах короткого действия (КДБА) и количества обострений. Контроль БА и качество жизни оценивались с помощью опросников (АСТ, АСQ и AQLQ соответственно). **Результаты исследования.** На 1-м визите: ПСВ $54,8 \pm 1,7\%$; суточная вариабельность ПСВ $35,3 \pm 2,3\%$; ФЖЕЛ $58,4 \pm 9,6\%$ от нормы; ОФВ₁ $62,3 \pm 4,7\%$; ОФВ₁ (среднее значение) $1,629$ л, увеличение максимального ОФВ₁ (среднее значение) $+0,263$ л. Дневные симптомы за неделю — $4,7 \pm 2,9$ балла; ночные симптомы — $3,2 \pm 2,1$ балла. Потребность в КДБА за неделю — $6,2 \pm 3,9$. Средний балл по АСТ: 19 ($16–23$) (от 0 до 25). Средний общий балл по АСQ: $2,71 \pm 1,9$ (от 0 до 6). Средние суммарные баллы по AQLQ (от 1 до 7) составили $5,31 \pm 1,05$ для контролируемых пациентов, $5,01 \pm 0,68$ для частично контролируемых и $4,03 \pm 0,35$ для неконтролируемых пациентов ($p < 0,001$). На 2-м визите (через 3 мес.): ПСВ $92,5 \pm 2,7\%$; суточная вариабельность ПСВ $7,8 \pm 1,6\%$; ФЖЕЛ $84,2 \pm 7,2\%$ от нормы; ОФВ₁ $80,4 \pm 2,6\%$; ОФВ₁ (среднее значение) $2,869$ л; увеличение максимальной ОФВ₁ (среднее значение) $+0,422$ л. Дневные симптомы за неделю — $1,4 \pm 2,1$ балла; ночные симптомы — $1,0 \pm 0,9$ балла. Потребность в КДБА за неделю — $2,2 \pm 1,8$. Средний балл по АСТ: 21 ($19–25$). Средний общий балл по АСQ: $2,71 \pm 1,9$. Средний общий балл по AQLQ: $5,65 \pm 0,49$. Обострений заболевания за период наблюдения не отмечено. Побочных явлений не наблюдалось. В то же время терапевтический успех был достигнут без увеличения доз ИГКС у каждого пациента. Нами сделан вывод: у детей с умеренной и тяжелой БА при добавлении к поддерживающей терапии Спирива® Респимат® (5 мкг) улучшаются функция легких и качество жизни, уменьшаются выраженность симптомов и частота обострений [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, подчеркнем, что антихолинэргический препарат длительного действия тиотропий (например, Спирива® Респимат®) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Текущие подходы к терапии БА не позволяют добиться успеха у всех пациентов, поэтому тиотропий (например, Спирива® Респимат®) становится новым инструментом достижения контроля БА.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» может отличаться от мнения автора и редакции.

Acknowledgement

The publication is supported by LLC “Boehringer Ingelheim” according to the internal policies and existing legislation. LLC “Boehringer Ingelheim”, its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. Boehringer Ingelheim’s view can be different from that of the authors and Editorial Board.

Литература/Reference

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Ненасева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nenasheva N.M. Bronchial asthma. A modern view of the problem. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
4. Ненасева Н.М. Новые возможности лечения тяжелой бронхиальной астмы: от клинических исследований к портретам больных. РАЖ. 2015;3:51–61. [Nenasheva N.M. New possibilities for the treatment of severe bronchial asthma: from clinical studies to portraits of patients. RAGE. 2015;3:51–61 (in Russ.).]
5. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. DOI: 10.1038/nppcr.2014.9.
6. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2019. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ginasthma.org>. Дата обращения: 14.12.2019. [Global Initiative for Bronchial Asthma. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma, 2019. (Electronic resource). URL: <https://www.ginasthma.org>. Access date: 14.12.2019 (in Russ.).]
7. Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: a randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:487–495. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00005.
8. Husta B.C., Raouf S., Erzurum S., Mehta A.C. Tracheobronchopathy From Inhaled Corticosteroids. *Chest* 2017;152(6):1296–1305. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.013.
9. Ernst P., Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:85–89. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834dc51a.
10. Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59–65. DOI: 10.2174/1874306401408010059.
11. Ni S., Fu Z., Zhao J., Liu H. Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2014;6(7):971–978. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.03>.
12. Zhang L., Prietsch S.O., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology*. 2013;18:272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.

13. McKeever T., Harrison T.W., Hubbard R., Shaw D. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest*. 2013;144:1788–1794. DOI: 10.1378/chest.13-0871.
14. Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941–955. DOI: 10.1001/archinte.159.9.941.
15. Ernst P., Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:85–89. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834dc51a.
16. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
17. 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.
18. Sibila O., Soto-Gomez N., Restrepo M.I. The risk and outcomes of pneumonia in patients on inhaled corticosteroids. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 June;32:130–136. DOI:10.1016/j.pupt.2015.04.001.
19. Jackson D.J., Bacharier L.B., Mauger D.T., Boehmer S. et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891–901. DOI: 10.1056/NEJMoa1710988.
20. McKeever T., Mortimer K., Wilson A. et al. Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:902–910. DOI: 10.1056/NEJMoa1714257.
21. Bardin P.G. Escalating Inhaled Glucocorticoids to Prevent Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:950–952. DOI: 10.1056/NEJMe1800152.
22. Adams N.P., Bestall J.C., Jones P. et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD003534. DOI:10.1002/14651858.CD003534.pub3.
23. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(3):164–171. DOI: 10.1016/j.tips.2014.11.005.
24. Nadel J.A., Barnes P.J. Autonomic regulation of the airways. *Ann Rev Med*. 1984;35:451–467. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.002315.
25. Mak J.C.W., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1559–1568. DOI: 10.1164/ajrccm/141.6.1559.
26. Fryer A.D., Jacoby D.B. Muscarinic Receptors and Control of Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5Pt3):S154–S160. DOI: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tacl20.
27. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol Ther*. 2003;98:59–69. DOI: 10.1016/S0163-7258(03)00004-4.
28. Ненасева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тiotропия бромид. Эффективная фармакотерапия. 2014;2:2–10. [Nenasheva N.M. New options for achieving asthma control using tiotropium bromide. Effective pharmacotherapy. 2014;2:2–10 (in Russ.)].
29. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol. Pharmacol*. 1994;45:899–907.
30. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:733–740. DOI: 10.1517/13543784.10.4.733
31. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64:457–464. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00588-8.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&ts=. Дата обращения: 15.12.2019. [Instructions for use of the medicinal product for medical use of Spiriva® RespiMat®. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&ts=. Access date: 15.12.2019 (in Russ.)].
33. Ушкалова Е.А. Антихолинэргические препараты длительного действия в лечении бронхиальной астмы. *Фарматека. Пульмонология*. 2016;4(317):34–40. [Ushkalova E.A. Long-acting anticholinergics in the treatment of bronchial asthma. *Farmateka. Pul'monologiya*. 2016;4(317):34–40 (in Russ.)].
34. 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;40:1266–1275. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
35. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016;26(3):352–356. [Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. New inhalation devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016;26(3):352–356 (in Russ.)].
36. Keating G.M. Tiotropium RespiMat Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(15):1801–1816. DOI: 10.1007/s40265-014-0307-4.
37. Kerstjens H.A.M., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respiratory Medicine*. 2016;117:198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
38. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin. Immunol*. 2016;138:441–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.
39. Vogelberg C., Laki I., Schmidt O. et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium RespiMat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2016;48:PA4399. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4399.
40. Bisgaard H., Vandewalker M., Graham L. et al. Safety of tiotropium in pre-school children with symptomatic persistent asthma. *Eur Respir J*. 2016;48:PA315. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA315.
41. Kerstjens H.A., Casale T.B., Bleecker E.R. et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:367–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00031-4.
42. Vogelberg C., Goldstein S., Graham L.R. et al. A comparison of tiotropium, long-acting β_2 -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respiratory Research*. 2020;21:19. Page 2 of 19. DOI: 10.1186/s12931-020-1282-9.
43. Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax*. 2006;61:722–728. DOI: 10.1136/thx.2005.045161.
44. Bahadori K., Doyle-Waters M.M., Marra C. et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24. DOI: 10.1186/1471-2466-9-24.
45. FitzGerald J.M., Buhl R., Casale T.B. et al. Tiotropium add-on therapy reduces seasonal peaks of asthma worsening in adults with symptomatic severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55:1900964. DOI: 10.1183/13993003.00964-2019.
46. Тепле Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тiotропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. Вопросы практической педиатрии. 2017;12(4):77–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V. et al. The use of Tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Council of experts of the Pediatric respiratory society. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2017;12(4):77–84 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.
47. 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*.

Сведения об авторе:

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент, ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Контактная информация: Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: echuryukina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 21.12.2019.**

About the author:

Ella V. Churyukina — MD, PhD, Assistant Professor, ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Rostov State Medical University. 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

Contact information: Ella V. Churyukina, e-mail: echuryukina@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author doesn't have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 21.12.2019.**