

Бронхиальная астма – исследование проблемы

Спецвыпуск журнала «Качественная клиническая практика» №3, 2006 г.

*Архипов В.В.¹, Белоусов Д.Ю.^{2,3}, Лазарева Н.Б.¹,
Строк А.Б.⁴, Медников О.И.⁵, Францева Н.М.⁶, Баранник В.А.⁷*

- ¹ – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва
- ² – Российское общество клинических исследователей, г. Москва
- ³ – Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва
- ⁴ – Российский государственный медицинский университет, г. Москва
- ⁵ – Даймонд Вижн, г. Москва
- ⁶ – Поликлиника УД Президента РФ, г. Москва
- ⁷ – Научно-исследовательский институт педиатрии РАМН, г. Москва

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ
2. МЕТОДОЛОГИЯ
3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
5. ИМЕЮЩИЕСЯ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ
6. СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
7. МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА
8. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ
9. НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
10. НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ
11. НОВЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ
12. ОБЪЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
13. ОБСУЖДЕНИЕ
14. ЛИТЕРАТУРА

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AERS	<i>Adverse Event Reporting System; база данных по нежелательным лекарственным реакциям</i>
AIR CEE	<i>Эпидемиологическое исследование БА в Центральной и Восточной Европе</i>
AIRE	<i>Эпидемиологическое исследование БА в Западной Европе</i>
ALA	<i>Американская ассоциация по изучению заболеваний легких</i>
CDC	<i>Центр по контролю и профилактике заболеваний США</i>
CFC	<i>Хлорфторуглерод</i>
CGRP	<i>Пептид, связанный с геном кальцитонина</i>
CYP	<i>Цитохромы</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose; число установленных суточных доз каждого препарата</i>
DIMCA	<i>Проект выявления, лечения и контроля БА и ХОБЛ</i>
ECRHS	<i>Исследование здоровья органов дыхания жителей стран ЕС</i>
ERS	<i>Европейское респираторное общество</i>
FACET	<i>Исследование комбинированной терапии формотеролом и кортикостероидами</i>
FcϵRI	<i>Высокоаффинные рецепторы к IgE</i>
FcϵRII	<i>Низкоаффинные рецепторы к IgE</i>
FDA	<i>Управление по контролю качества продуктов и лекарств США</i>
FGF	<i>Основной фактор роста фибробластов</i>
FORM	<i>Формотерол</i>
GINA	<i>Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы</i>
GM-CSP	<i>Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор</i>
ICAM-1	<i>Молекула межклеточной адгезии-1</i>
IgE	<i>Иммуноглобулин E</i>
IL	<i>Интерлейкин</i>
INGA	<i>Исследование домашних и генетических факторов развития астмы</i>
ISAAC	<i>Международное исследование астмы и аллергии у детей</i>
ISO	<i>Изопреналин</i>
LABA	<i>β_2-адреностимуляторы длительного действия</i>
MIP-1α	<i>Макрофагальный белок воспаления-1α</i>
NHBLI	<i>Национальный институт заболеваний сердца, легких и крови США</i>
NHIS	<i>Национальный опрос состояния здоровья США</i>
NIH	<i>Национальный институт здоровья США</i>
NO	<i>Оксид азота</i>
PGD2	<i>Простагландин D2</i>
RANTES	<i>Регулятор активации T-клеточной экспрессии и секреции</i>
SABA	<i>β_2-адреностимуляторы короткого действия</i>
SALB	<i>Сальбутамол</i>
SALM	<i>Сальметерол</i>
SIT	<i>Single Inhaler Therapy</i>

TGF-β	<i>Трансформирующий фактор роста-β</i>
TNF-α	<i>Фактор некроза опухолей альфа</i>
VCAM	<i>Молекула адгезии клеток сосудов-1</i>
VLA-4	<i>Антиген очень поздней активации-4</i>
АТФ	<i>Аденозинтрифосфат</i>
БА	<i>Бронхиальная астма</i>
БГ	<i>Бронхиальная гиперреактивность</i>
БЦЖ	<i>Bacillus-Calmette-Guerin</i>
ВОЗ	<i>Всемирная организация здравоохранения</i>
ГКС	<i>Глюкокортикостероиды</i>
ГФА	<i>Гидрофторалкан</i>
ДАИ	<i>Дозированные аэрозольные ингаляторы</i>
ДПИ	<i>Дозированные порошковые ингаляторы</i>
ЖКТ	<i>Желудочно-кишечный тракт</i>
ИБС	<i>Ишемическая болезнь сердца</i>
ИВЛ	<i>Искусственная вентиляция легких</i>
иГКС	<i>Ингаляционные глюкокортикостероиды</i>
ИФН-γ	<i>Интерферон-гамма</i>
ЛТ	<i>Лейкотриены</i>
МЗ	<i>Министерство здравоохранения</i>
МКА	<i>Молекулы клеточной адгезии</i>
МКБ-10	<i>Международная классификация болезней 10 пересмотра</i>
МСР	<i>Моноцитарный хемотаксический белок</i>
НК	<i>Нейрокинин</i>
НЛР	<i>Нежелательные лекарственные реакции</i>
ОМС	<i>Обязательное медицинское страхование</i>
ООН	<i>Организация объединенных наций</i>
ОФВ₁	<i>Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду</i>
ПИ	<i>Порошковые ингаляторы</i>
ПСВ	<i>Пиковая скорость выдоха</i>
ПСВ	<i>Пиковая скорость выдоха</i>
РКИ	<i>Рандомизированные клинические исследования</i>
СИТ	<i>Специфическая иммунотерапия</i>
СМП	<i>Скорая медицинская помощь</i>
ТЛМ	<i>Терапевтический лекарственный мониторинг</i>
ФАТ	<i>Фактор активации тромбоцитов</i>
ФВД	<i>Функция внешнего дыхания</i>
ФДЭ	<i>Фосфодиэстераза</i>
ФЕДА	<i>Фармакоэпидемиология детской астмы</i>
ФОМС	<i>Фонд обязательного медицинского страхования</i>
ХОБЛ	<i>Хронические обструктивные болезни легких</i>
ХФУ	<i>Хлорфторуглеводород</i>
цАМФ	<i>Циклический аденозинмонофосфат</i>
ЧСС	<i>Частота сердечно-сосудистых сокращений</i>

МЕТОДОЛОГИЯ

В данном отчете обсуждается состояние проблемы оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой (БА), существующие рекомендации по диагностике и терапии БА, эпидемиологию и фармакоэпидемиологию этого заболевания, а так же особенности российского рынка лекарственных средств для терапии БА.

Структура настоящего обзора включает следующие разделы:

- базовые аспекты этиологии и патофизиологии БА, влияющие на фармакотерапию заболевания и служащие в качестве мишеней для действия препаратов;
- вопросы эпидемиологии БА в РФ, включая моделирование и перспективную оценку распространенности;
- официальные данные Министерства здравоохранения РФ за 2000-2002 гг. по количеству:
 - зарегистрированных случаев БА;
 - пациентов БА, находящихся на диспансерном наблюдении;
 - госпитализаций у больных БА;
 - дней временной нетрудоспособности у больных БА;
 - детской инвалидизации у больных БА;
 - смертности от БА;
- данные эпидемиологических исследований о распределении больных по степени тяжести БА;
- характеристику препаратов, используемых для лечения БА в настоящее время, и существующие особенности и тенденции в медицинской практике лечения и диагностики БА;
- основные проблем в оказании медицинской помощи больным БА;
- обзор новых противоастматических ЛС и препаратов, находящихся на этапе клинических исследований. Оценка потенциальных способностей новых ЛС влиять на качество оказания медицинской помощи больным БА;
- экономические аспекты БА в РФ;
- данные маркетинговых исследований российского фармацевтического рынка средств лечения бронхиальной астмы за 2002 г.

В настоящем отчете установлены следующие уровни доказательности.

Категория доказательности	Определение
A	Доказательность основана на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием большого числа пациентов.
B	Доказательность основана на данных РКИ с ограниченным числом наблюдений или на анализе подгрупп РКИ или на данных мета-анализа РКИ.
C	Доказательность опирается на данные нерандомизированных исследований или на данных отдельных наблюдений.
D	Доказательность опирается на заключение экспертов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В 2002 г. в документе «Глобальная стратегия для бронхиальной астмы» (GINA), подготовленном совместно Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Национальным институтом здоровья США (NIH) и Национального института заболеваний сердца, легких и крови США (NHBLI) было дано следующее определение БА.

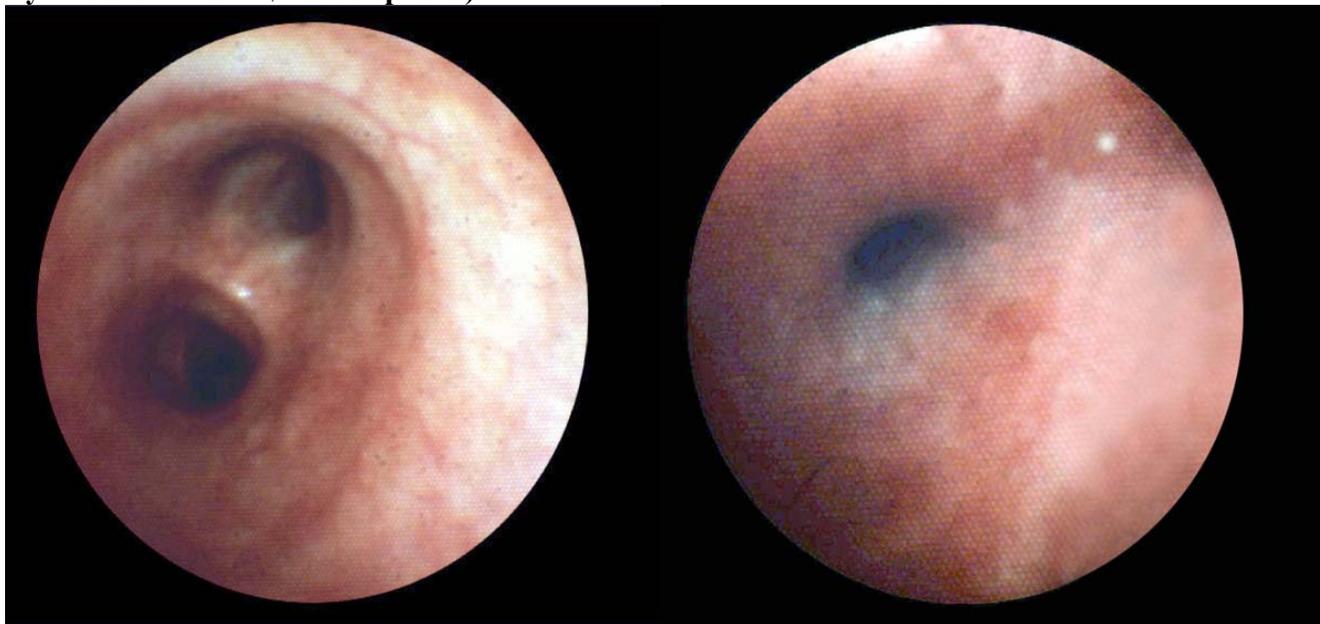
Бронхиальная астма — хроническое заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторным эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая, по крайней мере, частично обратима, спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление также вызывает увеличение ответа дыхательных путей на различные стимулы (гиперреактивность) [145].

БА характеризуется эпизодическим сужением просвета дыхательных путей, патологической бронхиальной гиперреактивностью при контакте с провоцирующими факторами, а также формированием хронического воспаления дыхательных путей. Каждый из этих факторов сам по себе или в сочетании с другими факторами может вызывать нарушение нормального потока воздуха в дыхательных путях больного, а также приводить к появлению основных симптомов заболевания, таких как затрудненное дыхание, кашель, чувство сдавливания в груди и одышка.

В течении БА выделяют острую и хроническую фазы (разделение на фазы более демонстративно у больных с атопической БА). Первичный контакт с аллергеном или действие провоцирующего фактора приводят к реализации механизмов бронхиальной гиперреактивности и острому аллергическому ответу. Для этой фазы заболевания характерны опосредованное IgE высвобождение медиаторов тучных клеток (гистамин, простагландины и лейкотриены) и острый бронхоспазм (см. рис. 1). Быстрое прекращение контакта с аллергеном может приводить к самостоятельному разрешению бронхоспазма и исчезновению симптомов.

Рис. 1

Острый бронхоспазм (участок бронхиального дерева в интактном состоянии и через 10 минут после ингаляции аллергена)



Если действие провоцирующих факторов сохраняется, а адекватная терапия не проводится, патологический процесс переходит в хроническую фазу, для которой характерны патологические изменения слизистой оболочки бронхов, соответствующие хроническому воспалению с различной степенью нарушения структуры и функции бронхов. В этой фазе, наряду с бронхоспазмом, в формировании бронхообструкции большая роль принадлежит отеку стенки бронхов и обтурации просвета дыхательных путей слизью.

В дальнейшем, у больных реализуются механизмы, направленные на восстановление поврежденного эпителия: постепенно базальная мембрана бронхов утолщается за счет отложения интерстициальных коллагенов I, III, V и фибронектина; происходит гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов. Подобные процессы вызывают необратимое сужение просвета бронхов (ремоделирование бронхов) с формированием необратимой бронхообструкции. Кроме того, эмфизематозно расширенные альвеолы сдавливают мелкие бронхи извне, усиливая степень бронхообструкции. Таким образом, хроническое воспаление, при отсутствии адекватного лечения, приводит к необратимым изменениям в дыхательных путях и к развитию хронической дыхательной недостаточности.

Воспалительные изменения дыхательных путей являются причиной различных по механизму формы бронхиальной обструкции:

- *острый бронхоспазм.* Лечение этой формы бронхообструкции основано на применении β_2 -агонистов с быстрым началом действия (**уровень доказательности А**);
- *отек стенки бронха;*
- *хроническая обтурация слизью.* Бронхолитики малоэффективны при терапии этой формы бронхообструкции. Основное значение отводится препаратам с выраженным противовоспалительным действием – иГКС (**уровень доказательности А**);
- *ремоделирование бронхов.* В настоящее время не существует лекарственных средств, способных восстанавливать структуру и функцию бронхов, при их ремоделировании, таким образом, бронхообструкцию на фоне ремоделирования дыхательных путей принято считать обратимой. С другой стороны, своевременно начатое и постоянное лечение иГКС имеет большое профилактическое значение и тормозит ремоделирование бронхиальной стенки (**уровень доказательности А**).

Этиология

Общепризнанно, что этиология БА имеет многофакторный характер и зависит как от генетических механизмов, так и от воздействия различных факторов окружающей среды.

К числу внутренних факторов, способствующих развитию БА у предрасположенных лиц, относят:

- генетическую предрасположенность;
- атопию;
- бронхиальную гиперреактивность;
- пол (в детском возрасте мальчики болеют БА чаще, чем девочки, у взрослых наблюдается обратная закономерность);
- расовая и этническая принадлежность.

Среди внешних факторов, приводящих к развитию БА, следует упомянуть:

- аллергены внешней среды, пищевые и лекарственные аллергены;
- табакокурение (в том числе пассивное курение);
- загрязнение воздуха;
- респираторные инфекции;
- социально-экономические условия;
- диету и прием лекарственных средств.

Большинство случаев заболевания связаны с гиперчувствительностью к аллергенам окружающей среды или рабочего места. У 66-75% больных БА считается атопической, т.е. отмечается генетически обусловленная гиперпродукция аллергенспецифических IgE [219]. Кроме контакта с аллергенами выделяют целый ряд неспецифических пусковых (триггерных) механизмов, приводящих к возникновению приступов БА. К числу триггеров БА относятся физическая нагрузка, стресс, вдыхание холодного воздуха и многие другие факторы, суммированные в табл. 1.

Таблица 1

Некоторые факторы, провоцирующие развитие бронхиальной астмы

Специфические аллергены	Неспецифические факторы
Пыльца растений	Инфекции
Клещи домашней пыли	Курение
Шерсть животных	Диоксид серы
Споры грибов	Твердые частицы в воздухе
Перо птиц	Некоторые пищевые продукты и консерванты
Детергенты	Охлаждение дыхательных путей
Металлы	Плохая вентиляция помещений
	Эмоциональный стресс

Факторы риска окружающей среды. В соответствии с факторами риска БА часто подразделяют на *внутреннюю* и *внешнюю*:

- *внешняя, или атопическая БА* обусловлена контактом с аллергенами:
 - аллергены помещений – клещ домашней пыли, аллергены домашних животных (кошки, собаки и грызуны), аллергены тараканов, аллергены плесневых и дрожжевых грибов;
 - внешние аллергены – пыльца растений (деревья, травы, сорняки), аллергены плесневых и дрожжевых грибов;
 - профессиональные сенсibilизаторы – более 350 различных веществ, в том числе белки животного происхождения (аллергены сельскохозяйственных животных), растительные белки, неорганические вещества, лекарственные средства (например, антибиотики), продукты химической и лакокрасочной промышленности.Эта форма БА чаще встречается у детей, чем у взрослых, и обычно появляется до 40-летнего возраста;
- *внутренняя, или неатопическая БА* связана с воздействием неспецифических раздражителей, например табачного дыма и химических веществ, а также с определенными патологическими состояниями, повреждающими дыхательные пути, например с вирусными или грибковыми инфекциями и гастро-эзофагеальным рефлюксом.

Клиницисты выделяют различные типы БА, соответствующие специфическим и неспецифическим провоцирующим факторам, основные из этих типов перечислены в табл. 2.

Типы бронхиальной астмы

Тип БА	Характеристика
Атопическая БА	Обусловлена сенсibilизацией к специфическим аллергенам и наличием атопии. Эта форма обуславливает большинство случаев БА у детей, но ее доля также растет и среди взрослых. Существует гипотеза о том, что сенсibilизация к определенным аллергенам в детском возрасте может приводить к развитию болезни и ее хронизации.
Профессиональная БА	Вызывается длительным воздействием химических веществ на рабочем месте и сенсibilизацией к ним. Если химический фактор устраняется не позже, чем через 6 мес. после начала воздействия, то симптомы обычно исчезают; более длительное воздействие часто приводит к развитию персистирующей БА.
БА физического усилия	В основе патогенеза – высокий уровень неспецифической бронхиальной гиперреактивности. Эта БА характеризуется появлением приступов спустя 30-45 мин после физической нагрузки (например, бег). Приступы чаще возникают в тех случаях, когда больному приходится вдыхать сухой холодный воздух. Эффективная профилактика астмы физического усилия заключается в назначении β_2 -агонистов короткого действия незадолго до ожидаемой физической нагрузки (уровень доказательности А).
Ночная БА	Характеризуется повышенной частотой приступов БА по ночам. Как правило, наличие этой формы БА свидетельствует о том, что больной не получает адекватной противовоспалительной терапии. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в адекватных дозировках устраняет симптомы БА в ночные часы (уровень доказательности А). Другой причиной учащения приступов по ночам может быть наличие у больного гастроэзофагального рефлюкса. При этой форме БА рефлюкс кислого желудочного содержимого является неспецифическим триггерным механизмом развития бронхообструкции. Эффективность блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонной помпы нуждается в дополнительном уточнении (уровень доказательности С).
Аспириновая БА	Характеризуется тяжелыми приступами бронхиальной астмы спустя примерно 1 ч после приема аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств. Для этой формы БА характерно наличие полипов полости носа (так называемая аспириновая триада – БА, полипы полости носа, непереносимость аспирина). Препаратами выбора при этой форме заболевания являются иГКС (уровень доказательности А), кроме того, в ряде исследований была подтверждена эффективность ингибиторов лейкотриенов в качестве дополнительной базовой терапии (уровень доказательности В).
БА с лабильным течением	Характеризуется высокой лабильностью уровня бронхообструкции (I тип) или внезапными тяжелыми приступами БА (II тип) на фоне приема высоких доз иГКС. Патогенез не ясен.
ГКС-резистентная БА	Отличается отсутствием эффективности иГКС в максимальных дозах. Причиной ГКС-резистентной астмы может быть конкурентный антагонизм между ГКС и медиаторами воспаления или дефекты структуры ГКС-рецепторов.

Генетические факторы риска. В пользу наследственного характера БА свидетельствует повышенный риск развития заболевания при наличии БА у близких родственников. Относительный риск развития этого заболевания у однояйцовых близнецов выше, чем у разнояйцовых близнецов. Тем не менее, идентифицировать гены, непосредственно отвечающие за развитие БА, не удалось. В патогенезе БА могут участвовать многие гены, в частности:

- гены главного комплекса гистосовместимости, определяющие специфичность иммунных реакций;
- гены, отвечающие за экспрессию провоспалительных цитокинов;
- гены, кодирующие структуру некоторых рецепторов (в том числе β_2 -адренорецепторов, рецепторов интерлейкинов и т.д.).

Фенотип больных БА, как правило, характеризуется наличием бронхиальной гиперреактивности и атопии. Предполагается, что атопия – гиперпродукция IgE может быть связана с мутацией гена, расположенного в длинном плече 11-й хромосомы. Кроме того, у больных БА отмечается полиморфизм гена рецептора IL-4, располагающегося в 16-й хромосоме. Еще один важный кластер генов находится в 5-й хромосоме и кодирует цитокины — медиаторы воспаления (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и IgE.

Возможные причины роста распространенности БА. В течение последних десятилетий отмечается стабильный рост распространенности БА. Выяснение причин этого явления имеет большое практическое значение и может стимулировать обнаружение более специфичных для этого заболевания мишеней и разработку новых лекарственных средств и способов профилактики.

Для объяснения имеющейся тенденции к росту распространенности и заболеваемости БА был предложен ряд теорий.

Теория урбанизации. Некоторые исследователи предположили, что рост распространенности, заболеваемости и смертности от БА является следствием усиленного воздействия аллергенов современного жилища. Действительно, воздействие бытовых аллергенов признано как самый важный фактор риска развития БА у детей. Тяжесть БА у конкретного больного зависит от степени воздействия аллергенов. За последние 70 лет концентрация аллергенов в жилищах увеличилась из-за того, что средняя скорость обмена воздуха уменьшилась на треть. Это уменьшение связано с внедрением двойного остекления окон, переходом с печного отопления на централизованное и ликвидацией дымоходов.

Теория аллергической сенсибилизации. Вторая теория предполагает, что вероятность развития БА может увеличиваться при постоянном воздействии определенных аллергенов в период от рождения до 2-3-летнего возраста. Согласно этой теории, постоянный контакт с аллергенами повышает чувствительность к ним человека, в результате люди оказываются сенсибилизированы к аллергенам, характерным для их проживания в первые годы жизни. Например, человек, родившийся в горной местности, скорее всего, будет иметь повышенную чувствительность к пыльце трав, а человек, родившийся в густонаселенной местности, к пылевым клещам и шерсти животных. С другой стороны, эта теория не способна объяснить, почему заболеваемость БА у детей фермеров, постоянно контактирующих с пылевыми аллергенами и аллергенами сельскохозяйственных животных, ниже, чем у их городских ровесников [321].

Некоторые исследования показали, что более частые эпизоды детских инфекций (например, вирусные инфекции) снижает риск развития БА. Считается, что раннее воздействие различных инфекционных агентов уменьшает вероятность сенсибилизации иммунной системы к определенным антигенам [165]. Напротив, практика иммунизации, снижая общую заболеваемость детей, одновременно повышает риск развития БА. Наиболее четко это было доказано на примере вакцинации против гепатита А [219]. Дети, посещающие дошкольные коллективы или имеющие братьев и сестер, чаще подвергаются респираторным инфекциям, что снижает риск заболевания БА. Более того, младшие дети в семье имеют меньший риск развития БА, чем старшие, так как чаще подвержены респираторным инфекциям [300].

Существует гипотеза о том, что у новорожденных преобладает гуморальный иммунитет (опосредуемый через клетки T_{h2}) и им необходима стимуляция внешними антигенами для развития клеточного иммунитета (опосредуемого через клетки T_{h1}) и достижения баланса гуморального и клеточного иммунитета [103]. Таким образом, меры, направленные на снижение заболеваемости детей инфекциями, также тормозят развитие клеточного иммунитета и создают дисбаланс компонентов иммунной системы, который может способствовать развитию БА у детей.

Патофизиология

Клинические проявления БА определяются многочисленными патологическими процессами в легких. Однако независимо от типа БА ведущая роль в патогенезе принадлежит хроническому воспалению нижних дыхательных путей.

Иммунные реакции. Хотя эпителий бронхов в норме служит барьером, защищающим организм от проникновения аллергенов, у больных БА вследствие хронического воспаления проницаемость эпителия бронхов повышена. В результате аллергены сравнительно легко проникают к дендритическим клеткам, которые образуют под эпителиальным слоем широкую сеть клеток, связанных между собой клеточными отростками. Первым этапом в генерации иммунного ответа является взаимодействие между аллергеном и дендритическими клетками, которые представляют аллерген другим клеткам иммунной системы, в первую очередь Т-лимфоцитам. В дальнейшем, происходит аллерген-опосредованная активация Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток).

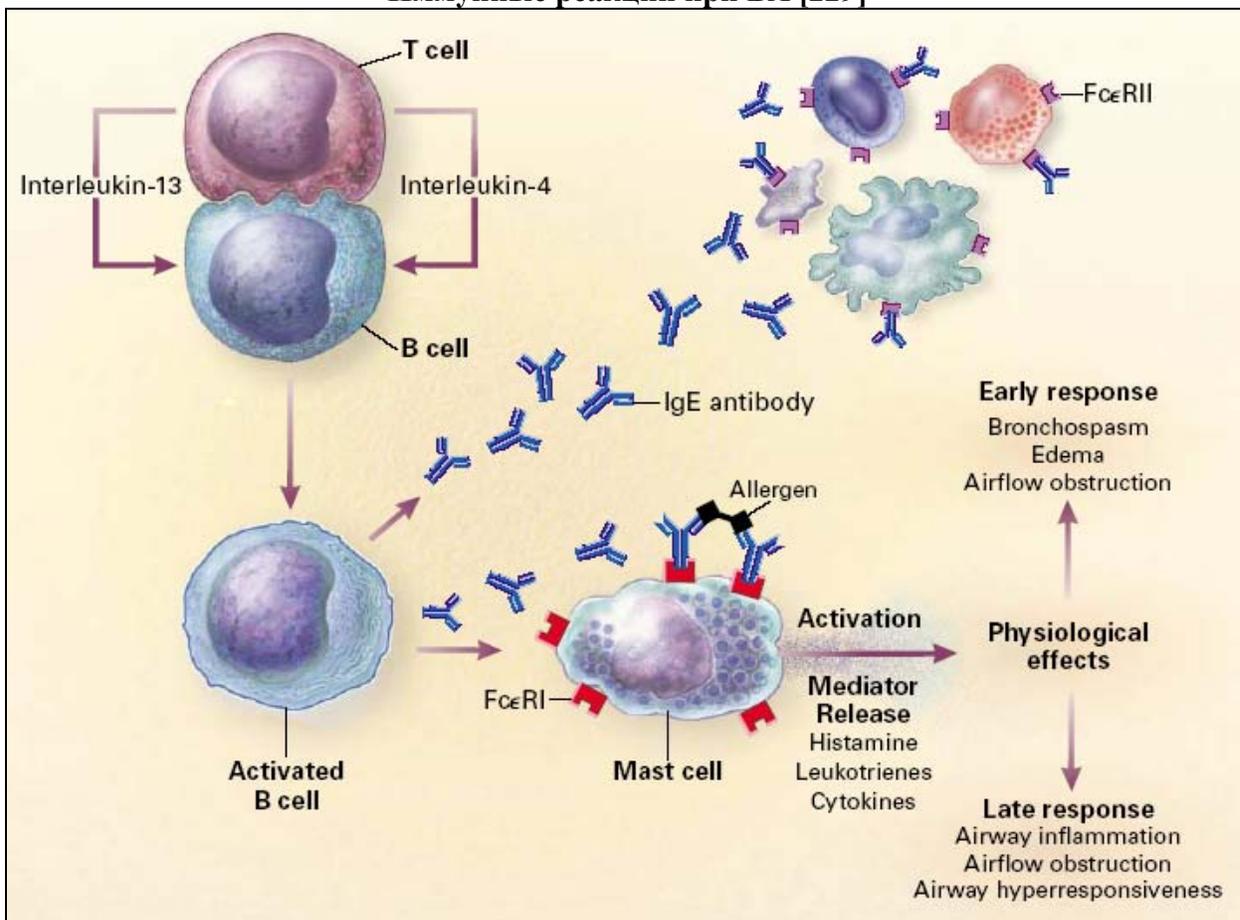
После первоначального воздействия аллергена недифференцированные $CD4^+$ клетки — Т-хелперы (T_{H0}) дифференцируются с образованием двух субпопуляций, получивших названия Т-хелперов T_{H1} - и T_{H2} -подтипов. Клетки обоих подтипов способны синтезировать IL-3 и GM-CSF, но отличаются по способности к синтезу других цитокинов.

Так, клетки T_{H1} -подтипа предпочитают синтезировать IL-2, фактор некроза опухолей β (TNF- β) и интерферон- γ . Последний обладает способностью ингибировать процесс активации В-лимфоцитов и синтез IgE. Т-хелперы T_{H1} -подтипа ингибируют процесс дифференцирования T_{H2} -хелперов и участвуют преимущественно в реакциях клеточного иммунитета и нейтрофильного воспаления.

Дендритические клетки стимулируют дифференцировку клеток Т-хелперов T_{H2} -подтипа, которые активно участвуют в патогенезе БА. T_{H2} -клетки синтезируют GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и IL-16. В результате развивается характерная для БА антиген-опосредованная воспалительная реакция. Многие исследователи полагают, что запуск и развитие БА вызывается нарушением баланса компонентов иммунной системы в пользу гуморальной иммунной реакции.

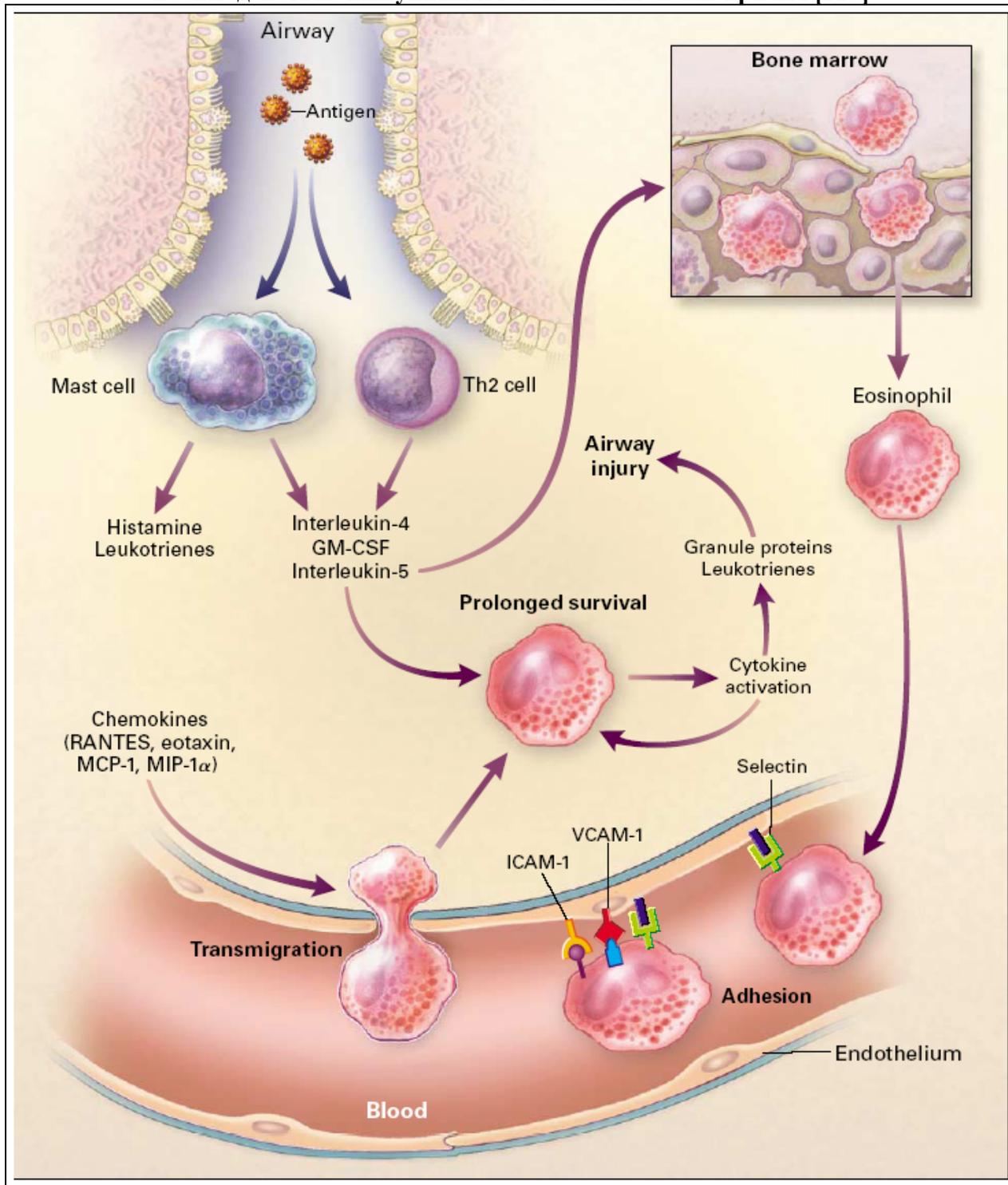
В гуморальной иммунной реакции особое значение имеют два цитокина — IL-4 и IL-13. Эти цитокины секретируются активированными T_{H2} -клетками. IL-4 стимулирует дифференцировку T_{H0} -предшественников в T_{H2} -клетки (аналогичной способностью обладают дендритические клетки) и способствует переключению изотипа В-клеток на синтез IgE (рис. 2). IL-13 также стимулирует многие иммунологические механизмы в патогенезе БА. Эффекты IL-4 и IL-13 реализуются через антиген CD40 В-клеток, служащий для взаимодействия В- и Т-клеток. CD40-рецептор В-клеток связывается с интерлейкинами, расположенными на поверхности Т-клеток. Может происходить также связывание других пар лиганд-рецептор: CD28 и B7, а также $\alpha_1\beta_2$ -интегрин и его специфический рецептор — молекула межклеточной адгезии (ICAM-1). Эти межклеточные взаимодействия могут дополнять или усиливать вызываемую Т-клетками активацию В-клеток, которая происходит после связывания интерлейкинов с антигеном CD40, что в конечном итоге приводит к усилению синтеза IgE (рис. 3).

Иммунные реакции при БА [229]



Примечание. Fc ϵ RI – высокоаффинные рецепторы к IgE; Fc ϵ RII – низкоаффинные рецепторы к IgE.

Взаимодействие иммунных клеток с антигенами при БА [229]



Ингибиторы медиаторов воспаления [229]

Медиаторы воспалительных реакций	Ингибиторы
Гистамин	Терфенадин, лоратадин и другие препараты этой группы
LTD ₄	Зафирлукаст, монтелукаст, zileuton
Фактор активации тромбоцитов	Апафант, модифафант, бепафант
Тромбоксаны	Озагель
Брадикинин	WIN 64338
Аденозин	Теofilлин
Оксид азота	1400W, аминугуанидин
Эндотелиин	Босентан, SB 209670
IL-1	Рекомбинатные рецепторы IL-1
TNF- α	Антитела к TNF, растворимые рецепторы TNF
IL-4	Антитела к IL-4
IL-5	Антитела к IL-5
Триптаза тучных клеток	APC366
Основной эозинофильный белок	Гепарин

Воспаление и повреждение эпителия

Иммуноглобулин E и роль тучных клеток. IgE считается основным фактором, вызывающим воспаление при БА. Циркулирующие в крови IgE связываются с аллергенами, образуя комплексы, взаимодействующие со специфическими высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток (в тканях) и базофилов (в периферической крови). Кроме того, комплекс аллерген-IgE связывается с низкоаффинными рецепторами к IgE на поверхности лимфоцитов, эозинофилов, тромбоцитов и макрофагов, хотя точные последствия этого взаимодействия остаются неясными.

После связывания комплекса аллерген-IgE с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках происходит перекрестное связывание двух соседних молекул IgE, фиксированных на клеточной мембране, что стимулирует дегрануляцию тучных клеток и высвобождение таких медиаторов воспаления, как гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины и фактор активации тромбоцитов. Одновременно активируются синтез и секреция новых медиаторов, в том числе простагландина PGD₂, лейкотриена C₄, аденозина и свободных радикалов.

Немедленные и отсроченные астматические реакции. Из активированных IgE тучных клеток высвобождаются гистамин и лейкотриены C₄, -D₄ и -E₄. Эти вещества вызывают выраженный спазм гладкой мускулатуры и сужение кровеносных сосудов бронхов. Лейкотриены также повышают проницаемость стенок кровеносных сосудов, что приводит к отеку дыхательных путей. Кроме того, секретируемый тучными клетками фактор активации тромбоцитов может усиливать локальное воспаление. Аллерген-опосредованная дегрануляция тучных клеток и местные эффекты медиаторов тучных клеток составляют содержание *немедленной* астматической реакции, которая клинически проявляется затрудненным дыханием, кашлем, одышкой и секрецией мокроты. Обычно немедленная реакция угасает в течение 1 ч.

Одновременно тучные клетки (а также макрофаги и эпителиальные клетки) секретируют вещества, способствующие миграции в легкие клеток воспаления (молекулы эндотелиальной адгезии, хемокины, IL-5, GM-CSF), благодаря чему спустя 4-6 ч после завершения *немедленной* аллергической реакции формируется отсроченная (или поздняя) аллергическая реакция, в которой принимают участие эозинофилы, нейтрофилы и некоторые типы лимфоцитов, в основном CD4⁺-T_{H2}-клетки.

Роль эозинофилов. Эозинофилы уже давно прочно ассоциируются с патогенезом БА и выступают в качестве биологического маркера этого заболевания. Одним из наиболее важных цитокинов, секретируемых активированными тучными клетками (и T_{H2} -клетками), является IL-5, стимулирующий дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников костного мозга и создающий условия для миграции этих клеток в дыхательные пути. С помощью молекул клеточной адгезии эозинофилы прикрепляются к стенкам кровеносных сосудов бронхов и мигрируют в легочную ткань. Основными молекулами адгезии, секретируемыми клетками эндотелия сосудов, являются молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула адгезии клеток сосудов-1 (VCAM-1). Экспрессию этих молекул клеточной адгезии усиливают различные цитокины, но преимущественно IL-1 и TNF- α . VCAM-1 связывается с поверхностным рецептором интегрина очень поздней активации-4 (VLA-4, также известен как $\alpha_1\beta_2$ -интегрин), считается, что это снижает порог активации эозинофилов цитокинами. Как полагают, связывание эозинофила с ICAM-1 на эндотелиальной клетке обеспечивает проникновение эозинофила через слой эндотелиальных клеток в легкие.

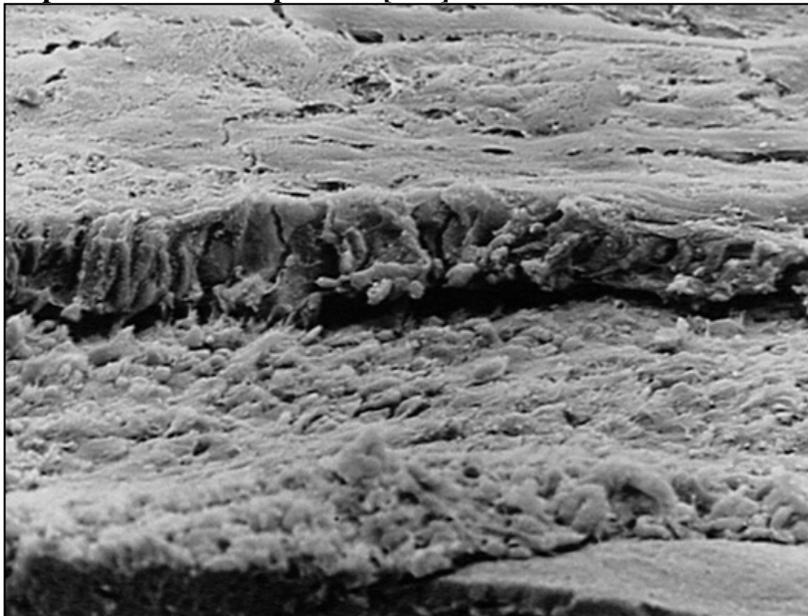
В активации эозинофилов и в процессе их миграции в дыхательные пути также участвуют хемокины. К ним относится большая и разнородная группа свободных белков; наиболее важными хемокинами для острой фазы БА являются макрофагальный белок воспаления-1 α (MIP-1 α), белок RANTES и белок хемотаксиса моноцитов (MCP). Еще одним фактором, необходимым для привлечения эозинофилов в хронической фазе БА, считается эотаксин.

После активации в легких эозинофилы секретируют такие медиаторы, как основной катионный белок, токсические гранулопротеины, эйкозаниды. Совместно с радикалами кислорода эти медиаторы вызывают значительные нарушения целостности эпителия и могут вызывать гибель эпителиальных клеток.

Повреждение эпителия. Обычно у больных БА обнаруживается повреждение эпителия бронхов, которое может колебаться от небольшой потери ресничных клеток до полного оголения эпителия. Повреждение эпителия вносит вклад в повышение чувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, так как позволяет им легче проникать через эпителий (рис. 4).

Рис. 4

Утрата эпителия бронхов [177]



Утрата эпителия сопровождается ухудшением регуляции тонуса гладкой мускулатуры, что приводит к гиперреактивности бронхов и усилению бронхоспазма. При этом также могут наблюдаться нарушения контроля тонуса дыхательных путей со стороны вегетативной нервной системы.

Повреждение эпителия приводит к утрате противовоспалительных медиаторов и веществ, обладающих миорелаксирующими свойствами (например, оксида азота – NO). Детрит, содержащий отслоившиеся эпителиальные клетки, участвует в образовании слизистых пробок в просвете бронхов, что является одним из механизмов бронхообструкции. Отслоение эпителия приводит к усилению и удлинению приступов БА за счет уменьшения мукоцилиарного клиренса и непосредственному взаимодействию различных активных веществ с нервными окончаниями подслизистого слоя бронхов, приводя к бронхоспазму. Уменьшение мукоцилиарного клиренса ослабляет выведение медиаторов воспаления и секрета из просвета дыхательных путей и создает условия для развития инфекции. Кроме того, медиаторы воспаления усиливают продукцию секрета бронхиальных желез, что дополнительно усиливает степень обтурации бронхов и может приводить к летальным исходам.

Воздействие медиаторов воспаления на обнаженные нервные окончания стимулирует высвобождение из них нейропептидов, еще больше усиливающих воспаление.

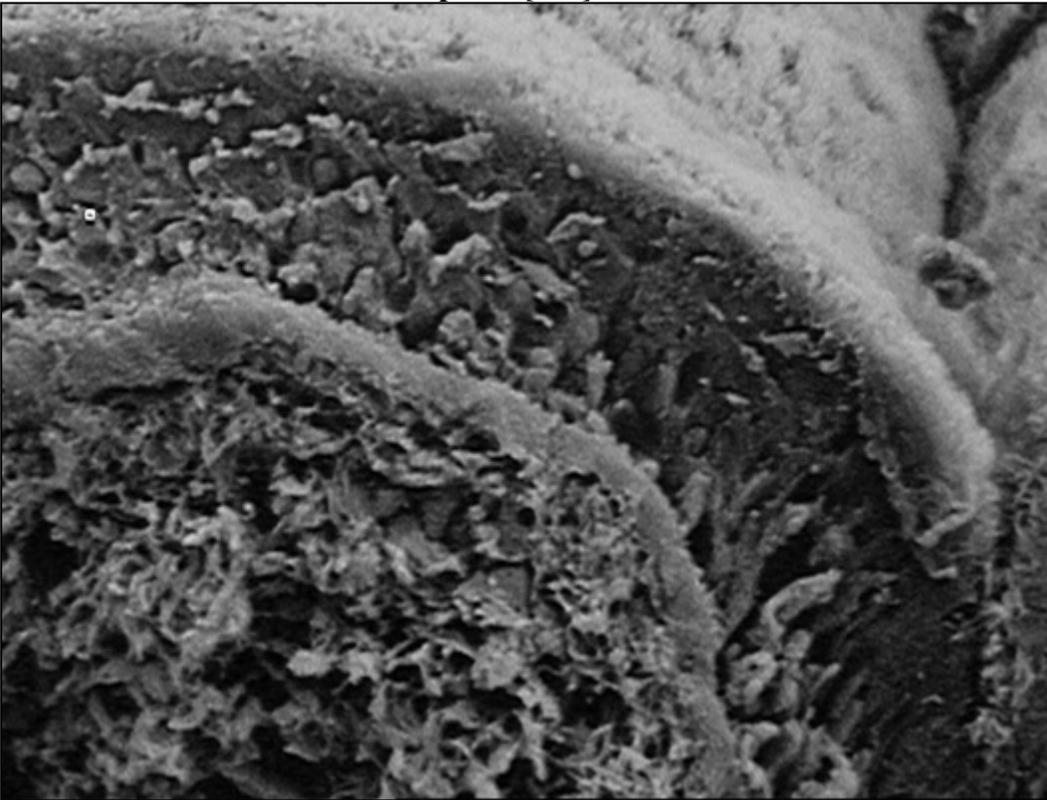
Роль нейропептидов в воспалении дыхательных путей у больных БА. Нервная система может принимать непосредственное участие в возникновении хронического воспаления в дыхательных путях. Стимуляция нервных окончаний бронхов медиаторами воспаления (брадикинин, тромбоксан, простагландин D2 (Pgd2), IL-1, TNF-1 α и гистамин) приводит к активации нехолинэргических неадренергических путей нервной регуляции тонуса бронхов. При этом выделяется ряд нейропептидов (нейрокинин А, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), и субстанция Р), многие из которых способны вызвать спазм гладких мышц бронхов и поддерживать процесс воспаления в дыхательных путях. Важным фактором, повышающим значение нейропептидов в процессах воспаления, является дефицит ферментов, расщепляющих нейропептиды, что сопровождается неконтролируемым повышением уровня этих соединений.

Из числа всех биологически активных веществ наиболее сильным бронхорасширяющим действием обладает NO – нейромедиатор нехолинэргической неадренергической нервной системы. Предполагается, что у больных БА происходит активное расщепление NO триптазой, секретируемой тучными клетками, что дополнительно усиливает бронхоспазм.

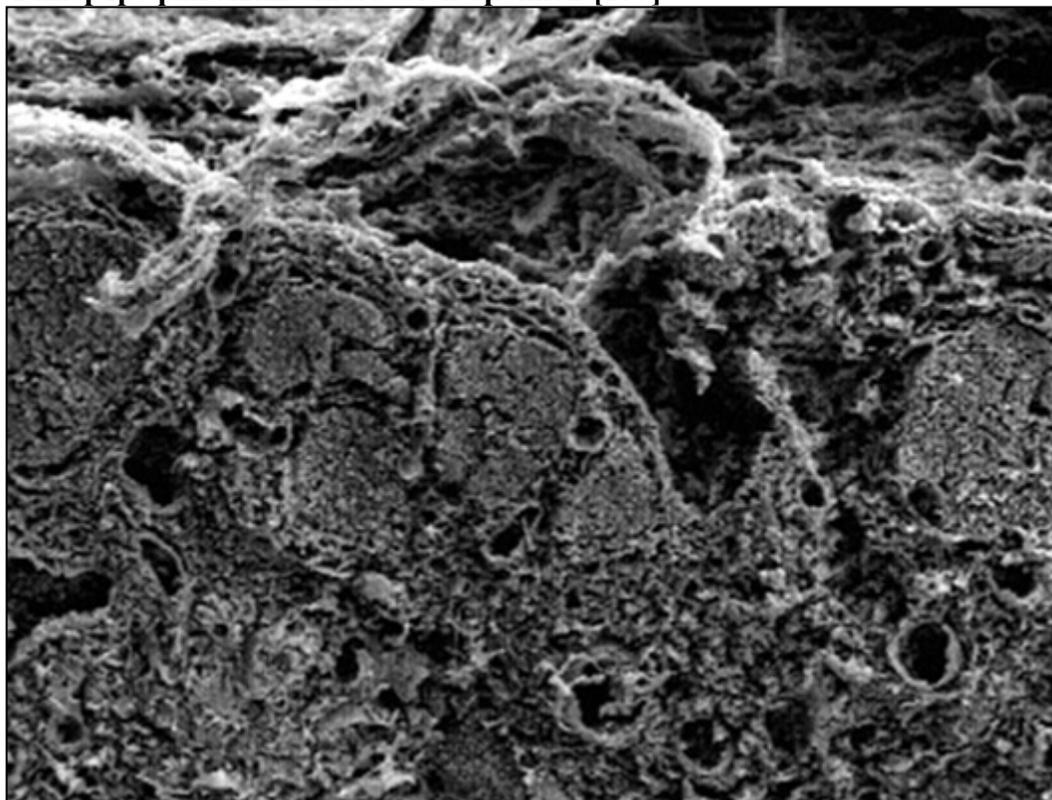
Перестройка структуры тканей дыхательных путей. Процессы воспаления приводят к существенным нарушениям структуры бронхиальной стенки, гипертрофии мышечного слоя бронхов, а также к нарушениям процессов дифференцировки, миграции и созревания новых клеток. Одновременно активируются процессы репарации, связанные, в первую очередь, с пролиферацией фибробластов с усилением синтеза коллагена. Пролиферации и дифференциации фибробластов способствует повышенная концентрация профиброзных факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и основной фактор роста фибробластов (FGF). Активированные миофибробласты активно синтезируют коллагены I, III, V и фибронектин, что приводит к утолщению стенок дыхательных путей, разрастанию подслизистой оболочки с последующим фиброзом и образованием рубцов (рис. 5).

Рис. 5

Утолщение базальной мембраны [177]



Одновременно формируется гипертрофия мышечного слоя бронхов (рис. 6). Гипертрофия гладкой мускулатуры наблюдается у больных с длительно существующей астмой даже при легком течении заболевания. В долгосрочном (15 лет) исследовании с участием больных БА и здоровых некурящих людей того же возраста показано, что у части больных заболевание сопровождается необратимым сужением просвета дыхательных путей и прогрессирующим ухудшением функций легких [193]. Кроме того, наблюдения за детьми, страдающими БА, позволяют предположить, что для успешной профилактики ремоделирования бронхов адекватное лечение должно быть начато не позднее первых пяти лет от начала заболевания [216].

Гипертрофия мышечного слоя бронхов [177]

В перестройку структуры тканей дыхательных путей вносят вклад различные факторы, в том числе эндотелин-1 (пептид, секретируемый клетками воспаления), факторы роста и такие медиаторы, как гистамин. Возможная роль клеток воспаления (эозинофилов, T_{H2} -клеток, тучных клеток) в изменении структуры тканей дыхательных путей в настоящее время изучается. Улучшение понимания патофизиологии и течения перестройки структуры тканей дыхательных путей поможет исследователям разработать новые препараты и способы лечения БА, влияющие на воспалительный процесс, лежащий в основе заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) БА имеет код J45 и делится на четыре подтипа: астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0), неаллергическая астма (J45.1), смешанная астма (J45.8) и астма неуточненная (J45.9).

Определение БА, содержащееся в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, пересмотр 2002 г.), называет кардинальными симптомами заболевания «повторные эпизоды хрипов, одышку, тяжесть в грудной клетке и кашель, особенно ночью и/или ранним утром». При этом под БА понимают заболевание, которое может появляться, исчезать и вновь появляться в любом возрасте. Поскольку представления о патофизиологии и лечении БА часто меняются [91], до сих пор не существует упорядоченных или стандартных эпидемиологических методов выявления и классификации больных БА [260]. Учитывая, что тесты, позволяющие количественно оценить выраженность заболевания (бронхопровокационный тест с гистамином или определение концентрации NO во выдыхаемом воздухе), не получили массового распространения, при анализе распространенности БА эпидемиологи обычно полагаются на самоотчеты пациентов о симптомах и приступах БА и на диагнозы, которые врачи устанавливают, опираясь на результаты спирометрии и клинические данные.

Выявление распространенности. Ряд авторов определяют общую распространенность БА на основании самоотчетов больных БА, а не на основании врачебных диагнозов, чтобы обеспечить включение в расчет недиагностированных больных. Например, оценка общей распространенности БА может включать людей всех возрастов, имевших в последние 12 мес. эпизод затрудненного дыхания с одышкой. Учитывая в расчетах только больных, имевших в последние 12 мес. симптомы БА, в расчет также включаются и больные, не имеющие в настоящее время симптомов БА, но являющиеся кандидатами для проведения медикаментозной терапии.

Большинство популяционных эпидемиологических исследований, в которых оценивалась распространенность симптомов БА, основывались на самоотчете больных о наличии одного или нескольких симптомов, перечисленных в определении GINA. Симптомы, выбранные разными авторами для исследования, естественно, влияют на полученный результат, поскольку распространенность разных симптомов может сильно различаться. Например, в исследовании здоровья органов дыхания жителей стран Европы (исследование ECHRS) медиана доли людей, имевших в последние 12 мес. любое затрудненное дыхание, составляла 20,7%, затрудненное дыхание с одышкой – 9,8%; а затрудненное дыхание в отсутствие простуды – 12,7% [131].

Общую распространенность БА определяют на основании самоотчетов больных о симптомах БА, а не на основании наличия БА или приступов БА, поскольку анализ литературных данных показал, что задаваемые в эпидемиологических опросах вопросы о симптомах БА более чувствительны, чем вопросы о приступах БА [120]. Чувствительность показателя определяется долей участников исследования, имеющих БА, у которых наличие ее было правильно выявлено [263]. Вопросы о наличии приступов БА, имеющие более низкую чувствительность, не выявляют многих больных, которые не считают себя таковыми, но которые были бы признаны больными при клиническом обследовании [104]. В результате эпидемиологические исследования, основывающиеся на вопросах о наличии приступов БА, подвержены риску недооценки распространенности БА.

Методология эпидемиологических расчетов. В последнее время были проведены четыре наиболее крупных и репрезентативных эпидемиологических исследования распространенности БА:

- эпидемиологические исследования БА в Европе (AIRE) и Центральной и Восточной Европе (AIR CEE);
- исследование здоровья органов дыхания жителей стран ЕС (исследование ECRHS);
- международное исследование астмы и аллергии у детей (исследование ISAAC);
- национальный опрос состояния здоровья США (исследование NHIS).

Исследование AIRE. Исследование *Asthma Insights & Reality in Europe* проводилось в 1999 г. и было предназначено для оценки текущего состояния лечения БА по отзывам больных. Пациентов опрашивали об обращении за медицинской помощью, о тяжести симптомов, ограничении активности и лечении БА. В опросе участвовали 2803 случайно отобранных больных БА, которых выявляли путем систематического обзвонивая по телефону 73 880 домовладений в 7 европейских странах (Великобритания, Германия, Голландия, Испания, Франция и Швеция). Номера телефонов, независимо от их наличия в справочниках, определялись генератором случайных чисел [267].

Исследование AIR CEE. Программа *Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe* – одно из крупнейших сравнительных эпидемиологических исследований, проведенных в Центральной и Восточной Европе [31, 64]. Результаты программы основываются на популяции из 39 107 чел. из 12 стран: Болгарии, Венгрии, Латвии, Литвы, Польши, России, Румынии, Словакии, Словении, Украины, Хорватии, Чехии, члены семей которых имели симптомы астмы за последний год. В каждой из 12 изучаемых стран методом интервьюирования по телефону домовладельцев отбиралась национальная выборка больных с бронхиальной астмой. У каждого из домовладельцев выяснялось наличие в семье больного с установленным диагнозом «бронхиальная астма» и получаемое им лечение в течение последнего года. Таким образом, была сформирована выборка, включающая 1617 взрослых больных и 335 детей с астмой.

Исследование ECRHS. Исследование *European Community Respiratory Health Survey* было спланировано для «изучения различий распространенности БА, астматических симптомов и функций бронхов в странах Европы» [110, 260]. К декабрю 1994 г. в этом исследовании были собраны ответы более 100 тыс. взрослых из 48 клинических центров в 22 странах по всему миру (включая 16 стран Европы), что позволило сравнить оцениваемую стандартным методом распространенность симптомов БА в разных странах. В каждом центре репрезентативная группа пациентов, состоящая, по крайней мере, из 1500 мужчин и 1500 женщин в возрасте 20-44 года, отвечала на вопросы о наличии у них в последние 12 мес. симптомов БА, об установлении диагноза БА и о принимаемых противоастматических препаратах.

Первое российское исследование по опросникам ECRHS было проведено в Свердловской области. Опрос населения осуществлялся в 1996-1997 гг. Методом случайной выборки было анкетировано 2045 городских жителей. На вопросы ответили 1572 человека [20].

Исследование ISAAC было спланировано для систематического, стандартизированного сравнения распространенности и тяжести симптомов БА, аллергического ринита и конъюнктивита, а также атопической экземы среди детей разных стран в возрасте 13-14 лет [172]. В исследовании собраны данные из 155 клинических центров в 56 странах Европы, Африки, Азии, Океании, Северной и Южной Америки, в том числе и в России. В каждом центре репрезентативная группа пациентов, состоящая, по крайней мере, из 1000 детей в возрасте 13-14 лет, заполняла вопросник о наличии и тяжести симптомов этих трех заболеваний. Для выявления БА детей спрашивали о наличии у них в последние 12 мес. хрипящего или

свистящего дыхания. В целом, по состоянию на июнь 1996 г. в этом исследовании были собраны ответы более 400 тыс. детей.

В нашей стране первое исследование, выполненное по опросникам ISAAC, было проведено в Москве, Новосибирске и Нальчике, где было анкетировано 13 051 детей, из них 6646 учащихся восьмых классов в возрасте 13-14 лет и 6405 первоклассников, отобранных методом случайной выборки [12].

Исследование NHIS проводится ежегодно Национальным центром медицинской статистики США, и для участия в нем случайным образом отбираются 120 тыс. граждан, проживающих в США и не находящихся в специализированных учреждениях. Это исследование позволяет получить данные для всех возрастных групп. Помимо ответов на основные вопросы о здоровье, не менее 20 тыс. участников также дают ответы на дополнительные вопросы о наличии у них в последний год какого-либо из 17 респираторных заболеваний, в том числе БА [214].

Общая распространенность БА в РФ. В последние годы в рамках Российского общества пульмонологов был проведен ряд эпидемиологических исследований, дизайн которых основывался на рекомендациях Европейского респираторного общества (ERS). Согласно полученным данным этих исследований, можно говорить о распространенности БА в России, сопоставимой с другими странами Европы [17]. По данным российских эпидемиологических исследований [3-5, 12, 20], распространенность болезни среди детей и подростков превысила 9% и среди взрослого населения составила около 5% [43]. Данные исследования, выполнявшиеся по протоколам Европейского респираторного общества, выявляют распространение БА с такой же частотой, как и в странах Западной Европы. Эти исследования могут лежать в основе научных прогнозов по РФ [42].

Для расчета общей распространенности БА мы экстраполировали данные эпидемиологических исследований [3-5, 18, 20, 31, 45, 267] о распространенности заболевания в отдельных возрастных группах (дети до 14 лет, подростки и взрослые) на оценки ООН о народонаселении в Российской Федерации [316]. Не следует забывать, что исследования *de Marco и соавт.* позволяют предположить, что анализ, основанный на самоотчетах о наличии симптомов БА, иногда приводит к завышению (в среднем на 25%) количества больных по сравнению с количеством пациентов, которые были бы признаны больными при клиническом обследовании [120]. Поэтому мы уменьшили на 25% определяемую по самоотчетам больных распространенность затрудненного дыхания с одышкой, чтобы точнее учитывать случаи истинной БА и исключить случаи наличия аналогичных симптомов, вызванных другими респираторными заболеваниями.

Оказалось, что в 2000 г. распространенность БА в РФ составляла 5,014 млн. человек (табл. 4). К 2010 г. распространенность БА в РФ составит около 5,714 млн. больных. Этому будет способствовать, с одной стороны, 1% роста заболеваемости в год, с другой – уменьшение количества жителей России до 137,5 млн. человек к 2010 г., связанное с высокой смертностью, низкой рождаемостью (рис. 7). Распространенность БА в других странах показана в табл. 5.

Недавно проведенные эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БА во всем мире увеличивается в среднем на 1% в год [53, 58, 79, 162, 210, 214, 224]. Этот рост связывают с повышением заболеваемости детей школьного возраста, увеличением концентрации домашних и наружных аллергенов, провоцирующих приступ БА, а также с усилением настороженности пациентов и врачей в отношении симптомов БА [148]. Недавно проведенные исследования позволяют предположить, что увеличение количества диагностированных случаев БА может быть в значительной степени обусловлено улучшением распознавания редких и слабых проявлений затрудненного дыхания [239]. Например, в исследовании 5011 детей в возрасте 8-9 лет, проживавших в Шеффилде (Великобритания), обнаружено, что в период с 1990 по 1999 г., доля детей, имевших в последние 12 мес. эпизод затрудненного дыхания, увеличилась с 17 до 19,4%, однако, это увеличение было обусловлено в основном за счет детей, имевших эпизодические симптомы [239]. Интересно заметить, что доля детей, имевших эпизоды затрудненного дыхания чаще, чем 3 раза в год, за этот период осталась неизменной.

Эпидемиологические исследования респираторных заболеваний позволяют предположить, что симптомы, напоминающие БА, более распространены, чем случаи подтвержденной БА [110]. Многие больные – и взрослые, и подростки – не обращаются со своими симптомами к врачу, поэтому болезнь у них не диагностируется, и они не получают лечения. Реже врачи не могут распознать БА у больного, что приводит к установлению неправильного диагноза и гиподиагностике БА [318]. Например, исследование, проведенное в Голландии в качестве части Проекта DIMCA (Проект выявления, лечения и контроля бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких), показало, что до 66% взрослых больных БА не имеют респираторных симптомов, а у 21% взрослых больных БА, имеющих эти симптомы, диагноз БА не устанавливается [318].

Авторы обнаружили несколько опубликованных исследований, в которых проводилась оценка доли больных БА, у которых заболевание было правильно диагностировано врачами, к общему числу пациентов с БА [90, 138, 184, 226, 227, 299, 318, 320]. В большинстве этих исследований использовалось определение БА, отличное от использованного нами (т.е. наличие эпизода затрудненного дыхания и одышки в последние 12 мес.), либо в них участвовала ограниченная по возрасту группа больных. Например, в исследованиях, проведенных среди больных, когда-либо имевших затрудненное дыхание, показано, что диагноз БА установлен у 54% больных в возрасте 5-17 лет и у 93% больных в возрасте 16 лет и старше [138, 299]. В двух других исследованиях, выполненных в Великобритании, обнаружено, что диагноз БА установлен у 48% детей в возрасте 13-14 лет и у 68% детей в возрасте 11-16 лет, имевших эпизод затрудненного дыхания в последние 12 мес. [184, 320].

Bousquet J. с соавт. сообщили о том, что диагноз БА установлен у 65% пациентов клиники в г. Монпелье и у 70% пациентов клиники в г. Париже (две французские клиники-участницы исследования ECRHS), имевших симптомы БА [90]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что диагноз БА устанавливается у 70% больных, имевших в последние 12 мес. эпизод затрудненного дыхания и одышки.

Статистические данные Министерства здравоохранения РФ. По данным официальной статистики МЗ РФ [15], в 2002 г. число зарегистрированных больных БА составляло 1,075 млн. чел., в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни, 105 878 чел., под диспансерным наблюдением состояло 853 155 человека (табл. 6). Количество зарегистрированных случаев БА в разных регионах РФ на конец 2002 г., а также состоящих под диспансерным наблюдением представлено в табл. 6 и 7. Как видно из рис. 8 и 10, общее число зарегистрированных больных, а также больных, состоящих под диспансерным наблюдением, растет во всех возрастных группах. Число зарегистрированных больных с диагнозом БА, установленным впервые в жизни,

снизилось в 2002 г. среди детей и взрослых пациентов в отличие от подростков, у которых заметен рост зарегистрированной заболеваемости (рис. 9).

В 2002 г. было госпитализировано более 332 тыс. больных БА (табл. 8). Общее количество госпитализаций в 2002 г. несколько снизилось за счет подростков и взрослых больных, однако оно растет за счет детей (рис. 11). Выписано из стационара 331 633 пациентов (табл. 8).

Смертность от БА в России по сравнению с 2000 г. в 2002 г. снизилась во всех возрастных группах (рис. 13) и составила 751 случай (0,31 на 100 тыс. больных) (табл. 8 и 9). Самая высокая летальность зарегистрирована в Москве и Московской области. Эти данные требуют разъяснения. Указанный регион России характеризуется высокой плотностью населения, специализированными стационарами, в которых концентрируются наиболее тяжелые больные, и высоким уровнем аутопсий у умерших в условиях стационара. Наконец, этот регион располагает наиболее подготовленной службой патологической анатомии [42].

Сравнительно низкий уровень смертности от БА не является показателем полного благополучия в лечении этого заболевания. Изучение летальных исходов у больных БА демонстрирует, что почти 50% смертей можно было бы предотвратить, так как они связаны с неадекватным лечением или неправильным оказанием медицинской помощи [8]. Это положение отражено также в Национальной программе лечения БА у детей [22]. В ней определено, что неадекватное лечение во многих случаях связано с поздним началом кортикостероидной терапии и неправильной оценкой тяжести заболевания.

Число случаев временной нетрудоспособности с диагнозом «астма», «астматический статус» в 2001 г. составило 137,52 тыс. случаев (0,3 на 100 работающих), число календарных дней временной нетрудоспособности – 2,405 млн. (4,8 на 100 работающих); по сравнению с 2000 г. заметен рост обоих показателей (табл. 10).

В 2001 г. бронхиальная астма привела к инвалидности 24,227 тыс. детей (7,4 на 10 000 населения соответственно), причем у мальчиков почти в 2 раза больше, чем у девочек (табл. 11).

Количество койко-дней госпитализации в 2002 г. составило: подростки и взрослые – 3,736 млн. дней при средней продолжительности пребывания в стационаре 15,38 дня; дети – 1,235 млн. при средней продолжительности пребывания в стационаре 14,0 дней. По сравнению с 2000 г. произошло заметное сокращение как средней продолжительности пребывания, так и количества койко-дней у подростков и взрослых с БА. У детей ситуация отличается в сторону увеличения количества койко-дней и снижения средней продолжительности пребывания в стационаре (табл. 12).

Возможная интерпретация данных статистики Минздрава России. Разумеется, официальные статистические данные требуют критической оценки и учета общего уровня оказания медицинской помощи больным БА. Например, *Чучалин А.Г.* [42] при анализе показателей медицинской статистики по отчетам МЗ РФ за последние 10 лет выделяет несколько этапов, оказавших влияние на изменение отчетных данных по БА. Так, после 1995 г., когда появилась Национальная программа по борьбе с БА, в отчетах МЗ РФ был отмечен рост заболеваемости БА более чем на 30%. Однако эта цифра не свидетельствовала об истинном росте заболеваемости БА, а лишь отражала значительное улучшение качества диагностики этой болезни [42]. В последующие годы, согласно данным, представленным в отчетах, продолжается уже не скачкообразное, а неуклонное повышение распространенности БА (см. табл. 6 и рис. 8). Анализ данных по зарегистрированным больным показывает, что самые высокие показатели роста заболеваемости отмечаются в г. Москве и г. Санкт-Петербурге (табл. 7). Именно в этих регионах страны преимущественно расположены крупные пульмонологические центры и стационары, а также ведется плановая работа по эпидемиологии БА. Сказанное позволяет считать г. Москву и г. Санкт-Петербург источниками наиболее достоверной информации об эпидемиологии БА. Однако если данные по г. Москве и г. Санкт-Петербургу сопоставить с

данными, полученными в других странах (табл. 5), то можно утверждать, что российские данные по распространению БА находятся на предельно низком уровне [42].

Так, в докладе *Ильиной П.И. и Хаитова Р.М.* (НИИ иммунологии, г. Москва) на Первом европейском конгрессе по астме, прошедшем в сентябре 2001 г. в г. Москве, было продемонстрировано, насколько разнятся результаты официальной статистики и выборочных эпидемиологических исследований по заболеваемости БА. Например, при оценке заболеваемости БА в г. Москве данные официальной статистики по сравнению с результатами эпидемиологических исследований занижены более чем в 15 раз (1,1 и 15,6% соответственно), а для Якутии почти в 40 раз (0,5 и 18,3% соответственно) [29].

Статистика Минздрава России учитывает в первую очередь больных, регулярно обращающихся за медицинской помощью и/или находящихся под диспансерным наблюдением. При этом из поля зрения выпадают больные с легкими формами БА.

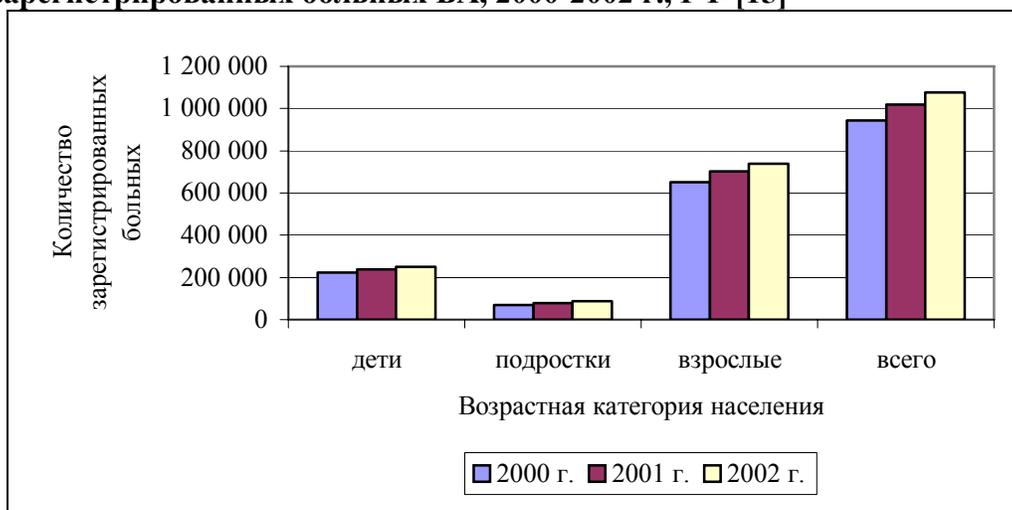
Таблица 6

Число зарегистрированных больных БА и состоящих под диспансерным наблюдением с астмой и астматическим статусом в целом по РФ [15]

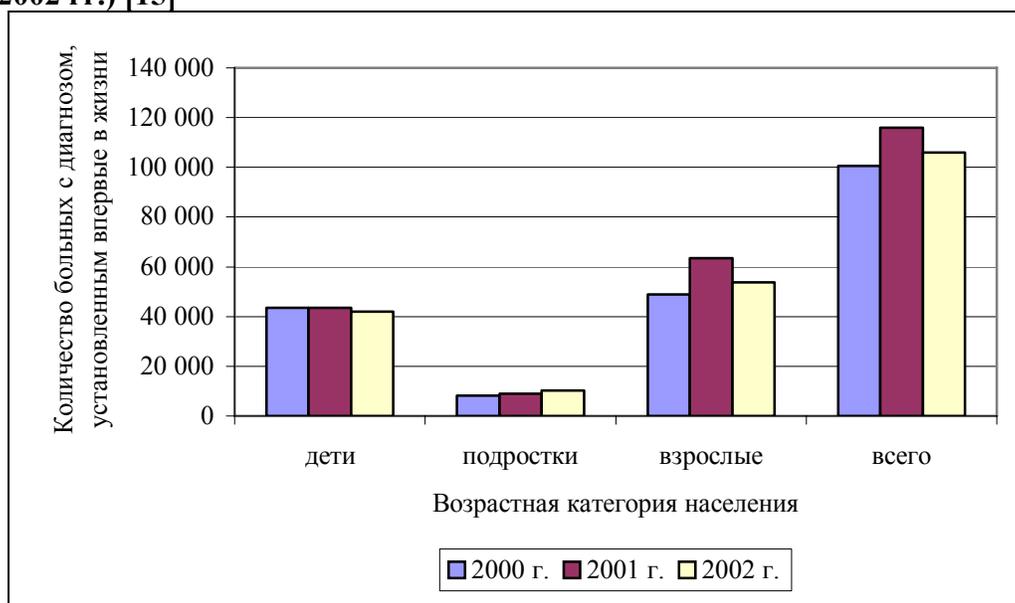
Возраст	Зарегистрировано больных						Состоит под диспансерным наблюдением		
	всего			в том числе с диагнозом, установленным впервые в жизни					
	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.
Дети	224 157	239 654	251 047	43 586	43 619	41 890	191 687	203 461	212 628
Подростки	70 077	77 927	86 196	8 171	8 868	10 358	53 906	60 762	68 794
Взрослые	650 306	701 041	738 115	48 948	63 447	53 630	504 212	539 633	571 733
Всего	944 540	1 018 622	1 075 358	100 705	115 934	105 878	749 805	803 856	853 155

Рис. 8

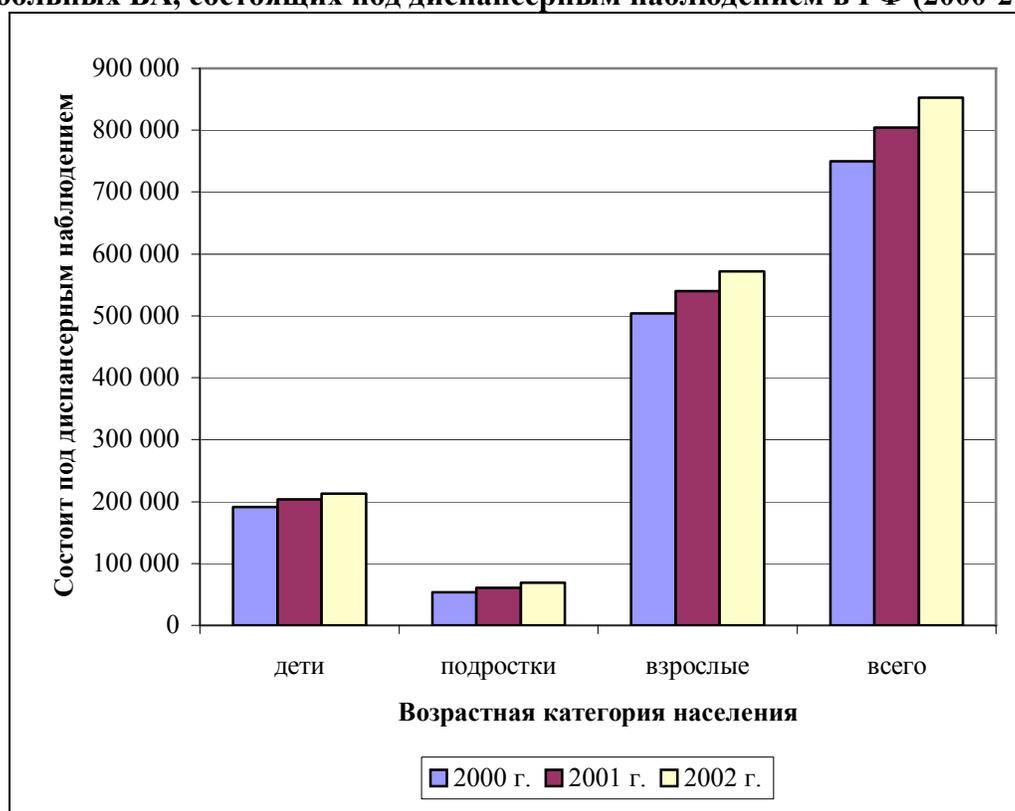
Число зарегистрированных больных БА, 2000-2002 г., РФ [15]



Число зарегистрированных больных с диагнозом БА, установленным впервые в жизни в РФ (2000-2002 гг.) [15]



Число больных БА, состоящих под диспансерным наблюдением в РФ (2000-2002 гг.) [15]



**Число зарегистрированных больных и состоящих под диспансерным наблюдением
с диагнозом «астма, астматический статус» на конец 2002 г.
(на 100 тыс. соответствующего населения) [15]**

ТЕРРИТОРИИ РФ	Зарегистрировано больных в отчетном году			Состоит под диспансерным наблюдением на конец отчетного года		
	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	1043	1177,5	750,3	883,4	939,8	595,2
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕД.ОК	1232	1462,1	842,4	1046,4	1208,9	692,6
БЕЛГОРОДСКАЯ ОБЛ.	539,1	843,2	834,4	433,5	552,3	558,5
БРЯНСКАЯ ОБЛ.	982,8	728,6	531,9	857,1	621,5	440,3
ВЛАДИМИРСКАЯ ОБЛ.	1361,6	1608,9	1060,3	1176,5	1200,1	874,9
ВОРОНЕЖСКАЯ ОБЛ.	973,6	1238,4	509,4	837,8	884,8	437,2
ИВАНОВСКАЯ ОБЛ.	1035,4	1390	608,5	862	1082,3	502,8
КАЛУЖСКАЯ ОБЛ.	992,9	1242,7	865,3	882,4	869,7	687,3
КОСТРОМСКАЯ ОБЛ.	1323,7	1548,6	752,8	1269	1394,8	668,7
КУРСКАЯ ОБЛ.	605,6	794,5	484	471	525,4	393,2
ЛИПЕЦКАЯ ОБЛ.	831,5	1038,6	687,1	734,9	871,4	538,8
МОСКОВСКАЯ ОБЛ.	1218,8	1360,8	729,6	1067,4	1096,4	628,4
ОРЛОВСКАЯ ОБЛ.	1061,3	1474,1	848,3	947,2	1115,4	715,2
РЯЗАНСКАЯ ОБЛ.	836,1	1173,8	760,4	714,7	800,9	644
СМОЛЕНСКАЯ ОБЛ.	1413,7	1296,3	790,9	1277,2	1093,6	676
ТАМБОВСКАЯ ОБЛ.	888,3	1157,9	551,5	695,9	888,2	470,9
ТВЕРСКАЯ ОБЛ.	644,5	803,5	577,3	572,4	627,4	512,2
ТУЛЬСКАЯ ОБЛ.	1245,4	1293,4	699,4	944,2	962,6	565,4
ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.	1683,7	1800,8	1164,2	1491,6	1362,3	967,8
МОСКВА	1841,3	2277,4	1232,5	1519,7	2136,2	993,4
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕД.ОК	1486,7	1659,4	868,7	1297,1	1328,9	644,3
РЕСПУБЛИКА КАРЕЛИЯ	864,5	837,2	675	822,4	635,3	539,7
РЕСПУБЛИКА КОМИ	1351,1	2042,2	874,5	1196,7	1325,5	597,8
АРХАНГЕЛЬСКАЯ ОБЛ.	1240,7	1267,3	853,3	1127	1133,2	777,1
НЕНЕЦКИЙ АО	819,1	1723,5	654,1	672,1	1057,6	462,8
ВОЛОГОДСКАЯ ОБЛ.	1579,5	1438,7	634,7	1382,1	1092,4	556,9
КАЛИНИНГРАДСКАЯ ОБЛ.	814,1	925,1	448,8	705,8	718,1	355,2
ЛЕНИНГРАДСКАЯ ОБЛ.	1127	1075,4	590,9	1004,5	1054,2	513,9
МУРМАНСКАЯ ОБЛ.	1346,3	1295,4	744,9	1265,2	1154	699,6
НОВГОРОДСКАЯ ОБЛ.	2180,3	1569	964,2	1665,1	1158,8	722,2
ПСКОВСКАЯ ОБЛ.	791	712,8	594,9	695,5	611	434,1
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	2065,5	2623,7	1214,1	1776,5	2084,7	774,1
ЮЖНЫЙ ФЕД.ОКРУГ	684,1	764,2	544,8	572,9	597,4	414
РЕСПУБЛИКА АДЫГЕЯ	593	880	472,5	521,9	626,1	408,4
РЕСПУБЛИКА ДАГЕСТАН	148,9	154,1	336,7	134,9	122,1	248,5
ИНГУШСКАЯ РЕСПУБЛИКА	829,3	584,5	391,4	813,3	575,2	359,6
КАБАРДИНО-БАЛКАР.РЕСП.	361	342,4	405,1	327,3	243	318,1
РЕСПУБЛИКА КАЛМЫКИЯ	1225	1256,6	774,2	1047,2	816,1	610,3

Продолжение табл. 7

Число зарегистрированных больных и состоящих под диспансерным наблюдением с диагнозом «астма, астматический статус» на конец 2002 г. (на 100 тыс. соответствующего населения) [15]

ТЕРРИТОРИИ РФ	Зарегистрировано больных в отчетном году		Состоит под диспансерным наблюдением на конец отчетного года			
	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население
КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕС.РЕСП.	371,2	560	478,1	292,1	411,7	391,3
РЕСП. СЕВ.ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ	368,3	886	382,9	320,9	482,2	335,9
ЧЕЧЕНСКАЯ РЕСП.	-	-	-	-	-	-
КРАСНОДАРСКИЙ КРАЙ	941,5	905,4	635,2	797,3	726,6	490,2
СТАВРОПОЛЬСКИЙ КРАЙ	427,9	542,6	462,6	366,6	444,2	322
АСТРАХАНСКАЯ ОБЛ.	730,2	797,9	473,8	596,5	641,7	406,1
ВОЛГОГРАДСКАЯ ОБЛ.	1023,9	1086,1	618,8	877,8	925,4	530,9
РОСТОВСКАЯ ОБЛ.	923,9	968	633	704,6	720,7	420,8
ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕД. ОК.	955	1099,5	721	810,9	875,6	578,8
РЕСП. БАШКОРТОСТАН	560,4	694	646,4	450,7	519	432,2
РЕСПУБЛИКА МАРИЙ ЭЛ	917,3	809,3	619,1	820,5	689,2	518,1
РЕСПУБЛИКА МОРДОВИЯ	693,7	691	487,6	593,7	513,8	432,3
РЕСП. ТАТАРСТАН	565,5	757,2	604,9	475,9	647,9	482,2
УДМУРТСКАЯ РЕСПУБЛ.	1354	1427,1	810,4	1149,8	1218,1	692
ЧУВАШСКАЯ РЕСПУБЛИКА	953,2	990	622,8	845	766,6	533,3
КИРОВСКАЯ ОБЛ.	848,6	955,5	686,2	737,4	802,5	619,3
НИЖЕГОРОДСКАЯ ОБЛ.	1942,1	1765	865,5	1565,1	1398,5	640,8
ОРЕНБУРГСКАЯ ОБЛ.	614,2	909,6	685,4	473,3	612,4	440,4
ПЕНЗЕНСКАЯ ОБЛ.	463,3	1000	504	422,5	779,2	460,3
ПЕРМСКАЯ ОБЛ.	1326,2	1333,7	999,6	1231,9	1140,8	861,9
КОМИ-ПЕРМЯЦКИЙ АО	832	880,8	784	699,8	815,6	568,2
САМАРСКАЯ ОБЛ.	1381,5	1512,4	886,1	1197,8	1281,7	751,7
САРАТОВСКАЯ ОБЛ.	526,8	755,2	486,6	460,1	511,9	425,7
УЛЬЯНОВСКАЯ ОБЛ.	1127,7	1677,2	883,7	917,8	1236,5	741,8
УРАЛЬСКИЙ ФЕД. ОКР.	1201,3	1196,4	784,4	1052,7	959,2	645,9
КУРГАНСКАЯ ОБЛ.	932,8	805,2	691,1	858,9	551,2	602,9
СВЕРДЛОВСКАЯ ОБЛ.	963	894,3	733,2	869	723,4	591,9
ТЮМЕНСКАЯ ОБЛ.	1160,7	1289,3	827,9	983,1	980,1	659,8
ХАНТЫ-МАНСКИЙ АО	1176,9	1220,9	786,2	955,1	950,6	657
ЯМАЛО-НЕНЕЦКИЙ АО	932,9	1802	894,8	722,5	1070,7	493
ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛ.	1611,4	1592,3	836,9	1403,8	1352,9	713,7
СИБИРСКИЙ ФЕД. ОКР.	952,1	1001,5	761,6	806,1	781,7	617,7
РЕСП. АЛТАЙ	404,2	410,7	582,2	335,2	273,8	418,3
РЕСП. БУРЯТИЯ	533	555,8	546,5	416,1	441,5	417
РЕСПУБЛИКА ТЫВА	261,8	234,9	305,5	216,1	187,9	205,9
РЕСПУБЛИКА ХАКАСИЯ	473,4	720,8	558,4	370,9	474,3	373,1
АЛТАЙСКИЙ КРАЙ	846,8	1167	993,1	784,3	993,7	872,4
КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ	815,4	889,5	670,7	622,5	634	541,6
ТАЙМЫРСКИЙ АО	724,2	1006,4	520,9	680,3	644,1	439,7

Продолжение табл. 7

Число зарегистрированных больных и состоящих под диспансерным наблюдением с диагнозом «Астма, астматический статус» на конец 2002 г. (на 100 тыс. соответствующего населения) [15]

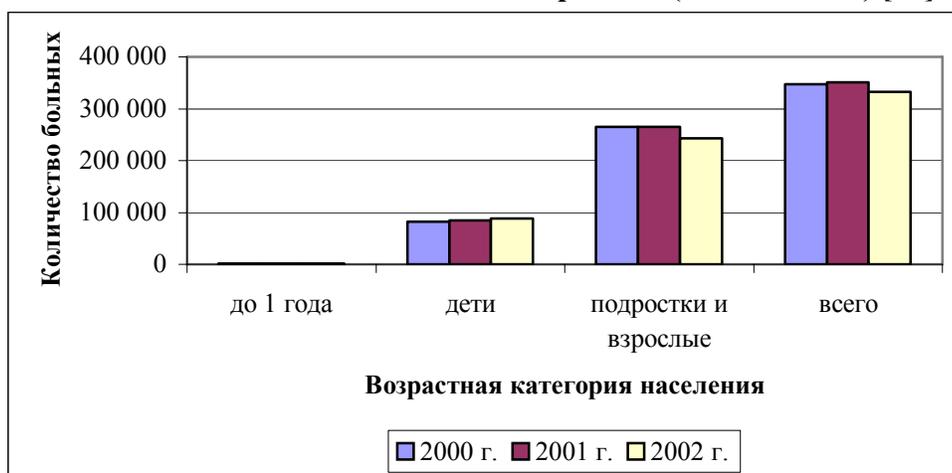
ТЕРРИТОРИИ РФ	Зарегистрировано больных в отчетном году		Состоит под диспансерным наблюдением на конец отчетного года			
	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население	дети до 14 лет	подростки 15-17 лет	все население
ЭВЕНКИЙСКИЙ АО	665,3	659,5	657,9	619,4	659,5	586,7
ИРКУТСКАЯ ОБЛ.	1424,7	1280,6	837,5	1223,4	1008	675,5
УСТЬ-ОРДЫНСКИЙ БУРЯТ.	635,3	893,3	613,2	552,3	684,9	538,1
КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛ.	1030,1	1173,9	654	888,2	938,9	530,4
НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛ.	1444,8	1267	927,3	1277,1	1056,3	743,9
ОМСКАЯ ОБЛ.	644,9	915,8	686,2	547,9	690,2	548,2
ТОМСКАЯ ОБЛ.	1234,2	818,4	920,3	1061,7	519	757,5
ЧИТИНСКАЯ ОБЛ.	619,9	625,8	626,8	425	450,9	482,5
АГИНСКИЙ БУРЯТСКИЙ АО	277,2	367,8	521,4	244,9	175,2	464,8
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕД.	963,8	1012,7	650,1	691	704,4	424,8
РЕСП. САХА (ЯКУТИЯ)	738,6	718	599,5	451,6	404,1	371,5
ПРИМОРСКИЙ КРАЙ	1483,3	1405	884,4	927,5	875,8	429,6
ХАБАРОВСКИЙ КРАЙ	863,4	968,7	593,8	740,1	779,3	473,6
АМУРСКАЯ ОБЛ.	453,1	603,3	450,8	384,5	452,9	393,3
КАМЧАТСКАЯ ОБЛ.	786,8	817,7	450,3	673,7	638,7	313,5
КАРЯЖСКИЙ АО	463,7	611,8	413,5	309,1	389,3	262,8
МАГАДАНСКАЯ ОБЛ.	1409,7	1233,1	544,9	1242,4	1054,6	482,9
САХАЛИНСКАЯ ОБЛ.	1007	1340,1	643,2	806,4	998,5	518,5
ЕВРЕЙСКАЯ АВТ. ОБЛ.	442,4	565,6	364,9	339,9	426,3	304,8
ЧУКОТСКИЙ АВТ. ОКР.	702	497,8	530,9	532,3	411,3	396,9

Таблица 8

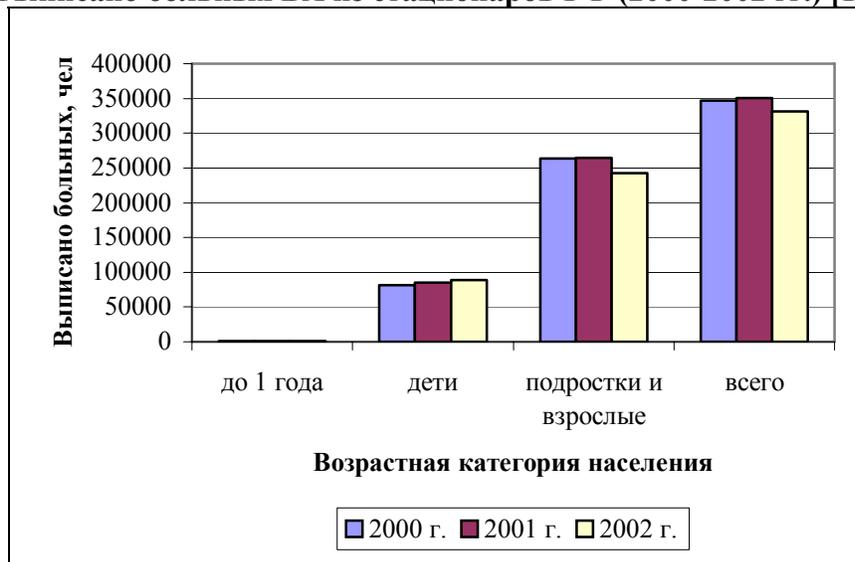
Состав больных в стационаре с диагнозом «астма, астматический статус» в целом по РФ [15]

Возраст	Выписано больных			Умерло		
	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.
До 1 года	855	1 213	887	4	0	0
Дети	81 746	84 782	88 572	10	5	5
Подростки и взрослые	264 047	264 689	242 174	1 024	682	751
Всего	346 648	350 684	331 633	1 038	687	756

Количество больных БА в стационарах РФ (2000-2002 гг.) [15]



Выписано больных БА из стационаров РФ (2000-2002 гг.) [15]



Смертность больных БА в РФ (2000-2002 гг.) [15]

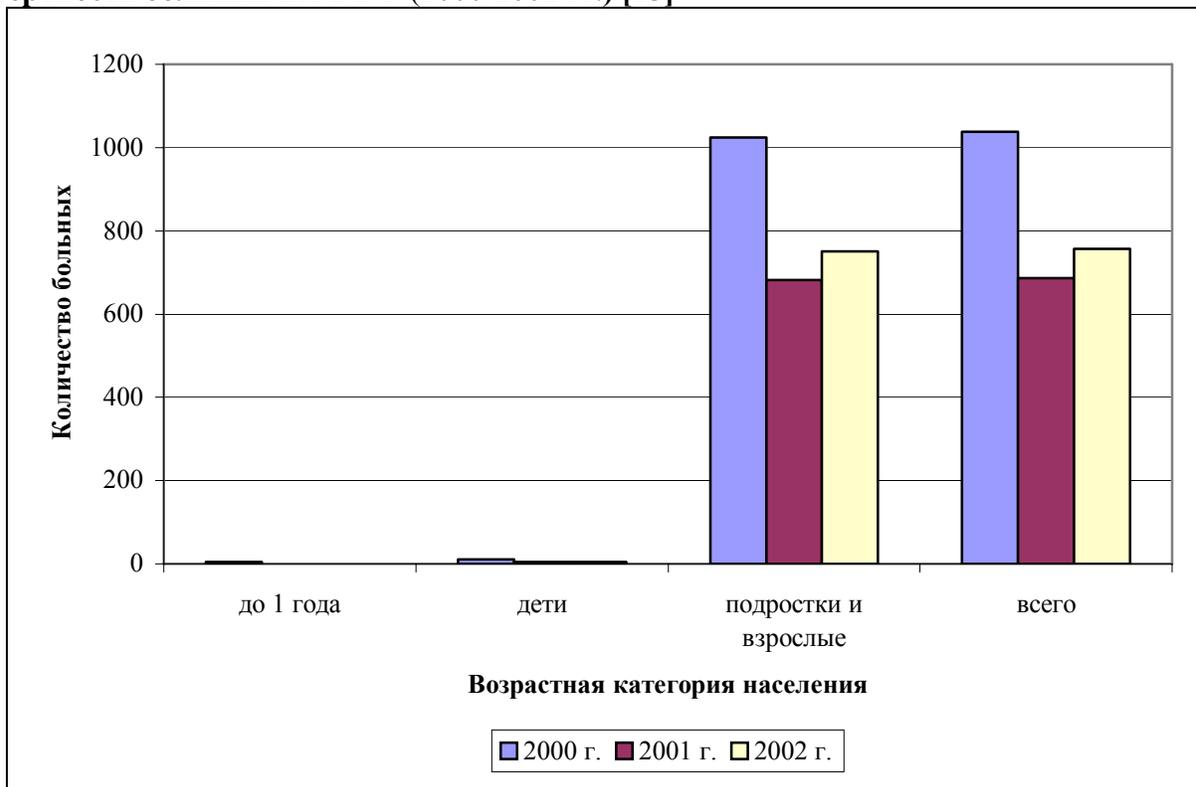


Таблица 9

Больничная летальность от БА и астматического статуса (2002 г.) [15]

РЕГИОН	Умерло в стационаре					
	взрослых		детей 0-17 лет включительно		в том числе в возрасте до 1 года	
	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	751	0,31	5	0,01	0	0
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕД.ОК.	199	0,3	0	0	0	0
БЕЛГОРОДСКАЯ ОБЛ.	11	0,29	0	0	0	0
БРЯНСКАЯ ОБЛ.	6	0,2	0	0	0	0
ВЛАДИМИРСКАЯ ОБЛ.	0	0	0	0	0	-
ВОРОНЕЖСКАЯ ОБЛ.	4	0,1	0	0	0	0
ИВАНОВСКАЯ ОБЛ.	6	0,39	0	0	0	0
КАЛУЖСКАЯ ОБЛ.	7	0,36	0	0	0	0
КОСТРОМСКАЯ ОБЛ.	3	0,22	0	0	0	0
КУРСКАЯ ОБЛ.	0	0	0	0	0	0
ЛИПЕЦКАЯ ОБЛ.	4	0,15	0	0	0	0
МОСКОВСКАЯ ОБЛ.	45	0,53	0	0	0	0
ОРЛОВСКАЯ ОБЛ.	3	0,16	0	0	0	-
РЯЗАНСКАЯ ОБЛ.	6	0,24	0	0	0	0
СМОЛЕНСКАЯ ОБЛ.	5	0,25	0	0	0	0
ТАМБОВСКАЯ ОБЛ.	6	0,3	0	0	0	0
ТВЕРСКАЯ ОБЛ.	3	0,15	0	0	0	0

ТУЛЬСКАЯ ОБЛ.	10	0,35	0	0	0	0
ЯРОСЛАВСКАЯ ОБЛ.	10	0,39	0	0	0	0
МОСКВА	70	0,38	0	0	0	0
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕД.ОК	74	0,39	0	0	0	0
РЕСПУБЛИКА КАРЕЛИЯ	6	0,62	0	0	0	0
РЕСПУБЛИКА КОМИ	1	0,11	0	0	0	0
АРХАНГЕЛЬСКАЯ ОБЛ.	9	0,55	0	0	0	0
НЕНЕЦКИЙ АО	1	4,17	0	0	0	-
ВОЛОГОДСКАЯ ОБЛ.	5	0,3	0	0	0	0
КАЛИНИНГРАДСКАЯ ОБЛ.	4	0,31	0	0	0	0
ЛЕНИНГРАДСКАЯ ОБЛ.	17	0,63	0	0	0	0
МУРМАНСКАЯ ОБЛ.	2	0,19	0	0	0	0
НОВГОРОДСКАЯ ОБЛ.	2	0,16	0	0	0	0
ПСКОВСКАЯ ОБЛ.	2	0,18	0	0	0	0
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	26	0,41	0	0	0	0
ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛ. ОКРУГ	92	0,27	2	0,02	0	0
РЕСПУБЛИКА АДЫГЕЯ	2	0,2	0	0	0	-
РЕСПУБЛИКА ДАГЕСТАН	3	0,12	0	0	0	0
ИНГУШСКАЯ РЕСПУБЛИКА	3	1,1	0	0	0	-
КАБАРДИНО-БАЛКАР. РЕСПУБЛИКА	2	0,13	0	0	0	-
РЕСП. КАЛМЫКИЯ	1	0,12	1	0,21	0	0
КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКАЯ РЕСПУБЛИКА	1	0,08	0	0	0	-

Продолжение табл. 9

Больничная летальность от БА и астматического статуса (2002 г.) [15]

РЕГИОН	Умерло в стационаре					
	взрослых		детей 0-17 лет вкл.		в т.ч.в возр. до 1 г.	
	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших
РЕСП.СЕВ.ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ	5	0,33	0	0	0	-
ЧЕЧЕНСКАЯ РЕСПУБЛИКА	0	-	0	-	0	-
КРАСНОДАРСКИЙ КРАЙ	25	0,36	0	0	0	0
СТАВРОПОЛЬСКИЙ КРАЙ	12	0,28	0	0	0	0
АСТРАХАНСКАЯ ОБЛ.	7	0,42	1	0,15	0	0
ВОЛГОГРАДСКАЯ ОБЛ.	14	0,31	0	0	0	0
РОСТОВСКАЯ ОБЛ.	17	0,23	0	0	0	0
ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕД. ОК.	156	0,26	0	0	0	0
РЕСП. БАШКОРТОСТАН	18	0,26	0	0	0	0
РЕСПУБЛИКА МАРИЙ ЭЛ	3	0,19	0	0	0	0
РЕСПУБЛИКА МОРДОВИЯ	7	0,35	0	0	0	-
РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН	14	0,24	0	0	0	0
УДМУРТСКАЯ РЕСПУБЛИКА	4	0,12	0	0	0	0
ЧУВАШСКАЯ РЕСПУБЛИКА	6	0,23	0	0	0	0
КИРОВСКАЯ ОБЛ.	9	0,2	0	0	0	0
НИЖЕГОРОДСКАЯ ОБЛ.	30	0,45	0	0	0	0
ОРЕНБУРГСКАЯ ОБЛ.	23	0,42	0	0	0	0
ПЕНЗЕНСКАЯ ОБЛ.	0	0	0	0	0	-
ПЕРМСКАЯ ОБЛ.	14	0,23	0	0	0	0
КОМИ-ПЕРМЯЦКИЙ АО	0	0	0	0	0	-

САМАРСКАЯ ОБЛ.	9	0,21	0	0	0	0
САРАТОВСКАЯ ОБЛ.	4	0,12	0	0	0	-
УЛЬЯНОВСКАЯ ОБЛ.	15	0,41	0	0	0	0
УРАЛЬСКИЙ ФЕД. ОКР.	38	0,19	0	0	0	0
КУРГАНСКАЯ ОБЛ.	5	0,27	0	0	0	0
СВЕРДЛОВСКАЯ ОБЛ.	18	0,24	0	0	0	0
ТЮМЕНСКАЯ ОБЛ.	10	0,2	0	0	0	0
ХАНТЫ-МАНСИЙСКИЙ АО	2	0,1	0	0	0	0
ЯМАЛО-НЕНЕЦКИЙ АО	1	0,13	0	0	0	0
ЧЕЛЯБИНСКАЯ ОБЛ.	5	0,09	0	0	0	0
СИБИРСКИЙ ФЕД. ОКР.	155	0,44	3	0,02	0	0
РЕСПУБЛИКА АЛТАЙ	3	0,58	0	0	0	-
РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ	3	0,24	0	0	0	0
РЕСПУБЛИКА ТЫВА	2	0,84	0	0	0	-
РЕСПУБЛИКА ХАКАСИЯ	6	0,75	0	0	0	0
АЛТАЙСКИЙ КРАЙ	17	0,32	0	0	0	0
КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ	17	0,34	2	0,13	0	0
ТАЙМЫРСКИЙ АО	0	0	0	0	0	-

Продолжение табл. 9

Больничная летальность от БА и астматического статуса (2002 г.) [15]

РЕГИОН	Умерло в стационаре					
	взрослых		детей 0-17 лет вкл.		в т.ч.в возр. до 1 г.	
	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших	абс. числа	% к числу выбывших
ӨВЕНКИЙСКИЙ АО	0	0	1	14,29	0	-
ИРКУТСКАЯ ОБЛ.	18	0,46	0	0	0	0
УСТЬ-ОРДЫНСКИЙ БУРЯТ.	1	0,42	0	0	0	-
КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛ.	37	0,9	0	0	0	0
НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛ.	32	0,51	1	0,05	0	0
ОМСКАЯ ОБЛ.	9	0,23	0	0	0	0
ТОМСКАЯ ОБЛ.	7	0,4	0	0	0	0
ЧИТИНСКАЯ ОБЛ.	4	0,19	0	0	0	0
АГИНСКИЙ БУРЯТСКИЙ АО	0	0	0	0	0	-
ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕД.	36	0,44	0	0	0	0
РЕСП. САХА (ЯКУТИЯ)	7	0,45	0	0	0	0
ПРИМОРСКИЙ КРАЙ	8	0,38	0	0	0	0
ХАБАРОВСКИЙ КРАЙ	2	0,14	0	0	0	0
АМУРСКАЯ ОБЛ.	4	0,27	0	0	0	-
КАМЧАТСКАЯ ОБЛ.	5	1,53	0	0	0	-
КАРЯКСКИЙ АО	1	2,63	0	0	0	-
МАГАДАНСКАЯ ОБЛ.	5	2,21	0	0	0	0
САХАЛИНСКАЯ ОБЛ.	4	0,51	0	0	0	0
ЕВРЕЙСКАЯ АВТ. ОБЛ.	1	0,84	0	0	0	-
ЧУКОТСКИЙ АВТ. ОКР.	0	0	0	0	0	-
РАМН	1	0,12	0	0	0	0
МЕД.ЦЕНТР УПР.ДЕЛ.ПРЕЗ.	1	0,27	0	0	0	-
САН. УПР. МИННЕФТЕГАЗ	0	-	0	-	0	-

Таблица 10

Временная нетрудоспособность по астме и астматическому статусу [15]

Число случаев временной нетрудоспособности				Число календарных дней временной нетрудоспособности			
абсолютные числа		на 100 работающих		абсолютные числа		на 100 работающих	
2000 г.	2001 г.	2000 г.	2001 г.	2000 г.	2001 г.	2000 г.	2001 г.
133 153	137 520	0,3	0,3	2 390 662	2 405 682	4,7	4,8

Таблица 11

Распределение детской инвалидности по бронхиальной астме и астматический статус, обусловившим возникновение инвалидности в РФ (2001 г.) [15]

Абсолютные числа			На 10 000 населения соответственно		
мальчики	девочки	оба пола	мальчики	девочки	оба пола
16 563	7 664	24 227	9,9	4,8	7,4

Таблица 12

Средняя продолжительность пребывания в стационаре и количество койко-дней по астме и астматическому статусу в РФ [15]

Показатели	2000 г.	2001 г.	2002 г.
Количество койко-дней госпитализации подростков и взрослых	4 268 101	4 164 069	3 736 874
Средняя продолжительность пребывания в стационаре подростков и взрослых	16,10	15,69	15,38
Количество койко-дней, проведенных детьми (0-14 лет)	1 213 061	1 230 832	1 235 923
Средняя продолжительность пребывания в стационаре детей (0-14 лет)	14,8	14,5	14,0

Распределение больных БА по степени тяжести заболевания. Лечение БА зависит от индекса тяжести заболевания, который необходим для установления клинического диагноза и назначения правильного лечения. Ниже приводятся определения каждого уровня тяжести БА согласно этому индексу.

- **Тяжелая персистирующая БА:** симптомы в дневное время, по крайней мере, 3 эпизода каждый день; ночные симптомы – каждую ночь или в большинство ночей; всего обычно не менее 21 эпизода в неделю.
- **Персистирующая БА средней тяжести:** симптомы в дневное время – не более 2 эпизодов каждый день; ночные симптомы, по крайней мере, 2 эпизода в неделю; тяжелые эпизоды каждый день в течение последних 12 мес.; всего обычно не менее 7 эпизодов в неделю.
- **Легкая персистирующая БА:** симптомы в дневное время, по крайней мере, 2 эпизода в неделю; ночные симптомы – по крайней мере 2 эпизода в мес.; тяжелые эпизоды – по крайней мере 2 раза в нед. в течение последних 12 мес.; приступы, связанные с физической нагрузкой – по крайней мере 2 раза в неделю в течение последних 12 мес.; всего обычно 3-6 эпизодов в неделю.
- **Легкая эпизодическая БА:** симптомы в дневное время – менее 2 эпизодов в неделю; ночные симптомы – менее 2 эпизодов в месяц; тяжелые эпизоды – не более 1 раза в неделю в течение последних 12 мес.; приступы, связанные с физической нагрузкой – не более 1 раза в неделю в течение последних 12 мес.; всего обычно не более 2 эпизодов в неделю.

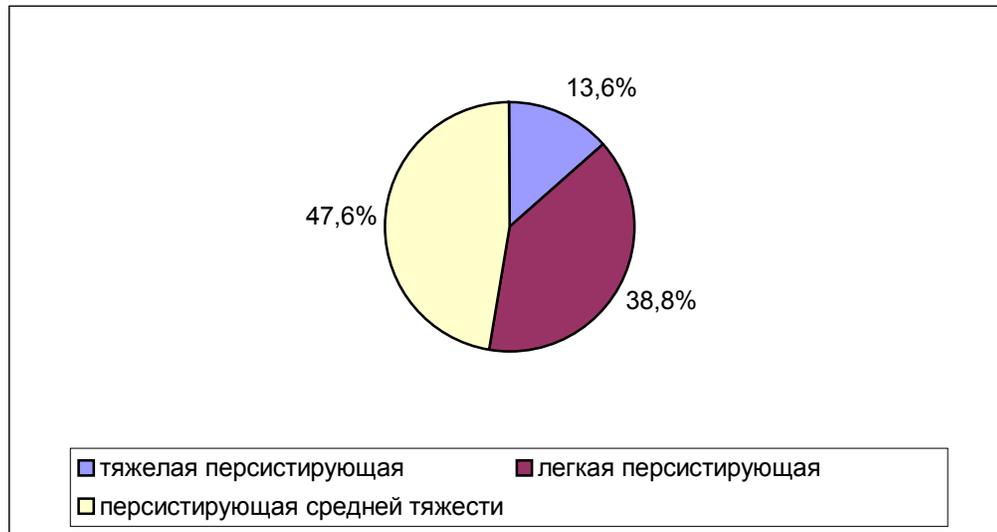
Данный индекс тяжести симптомов учитывает частоту и тяжесть проявления симптомов БА (кашель, затрудненное дыхание, одышка, чувство сдавливания в груди).

В одном из крупнейших фармакоэпидемиологических исследований БА в РФ – исследовании ФЭДА (Фармакоэпидемиология детской астмы, 2000 г.) изучались существующие стереотипы лечения бронхиальной астмы у детей в различных регионах РФ, а также участия врачей различных специальностей в наблюдении за больными БА [41]. Исследование проводилось в 9

центрах: в Барнауле, Волгограде, Екатеринбурге, Иркутске, Казани, Новокузнецке, Ростове-на-Дону, Смоленске и Томске. В каждом из центров последовательно отбирались и анализировались по 200 амбулаторных карт больных БА (по 40 карт в 5 разных поликлиниках) в возрасте от 1 до 16 лет с установленным диагнозом «бронхиальная астма», которые обращались за медицинской помощью по поводу астмы в период с 1.1.2000 по 31.12.2000 гг. и наблюдались в данной поликлинике, по меньшей мере, в течение одного года. В целом в исследование было включено 1800 больных детей. Согласно этому исследованию, 38,8% больных до 16 лет имеют легкую персистирующую БА, 47,6% – персистирующую средней тяжести и 13,6% – тяжелую персистирующую формы БА соответственно (рис. 14).

Рис. 14

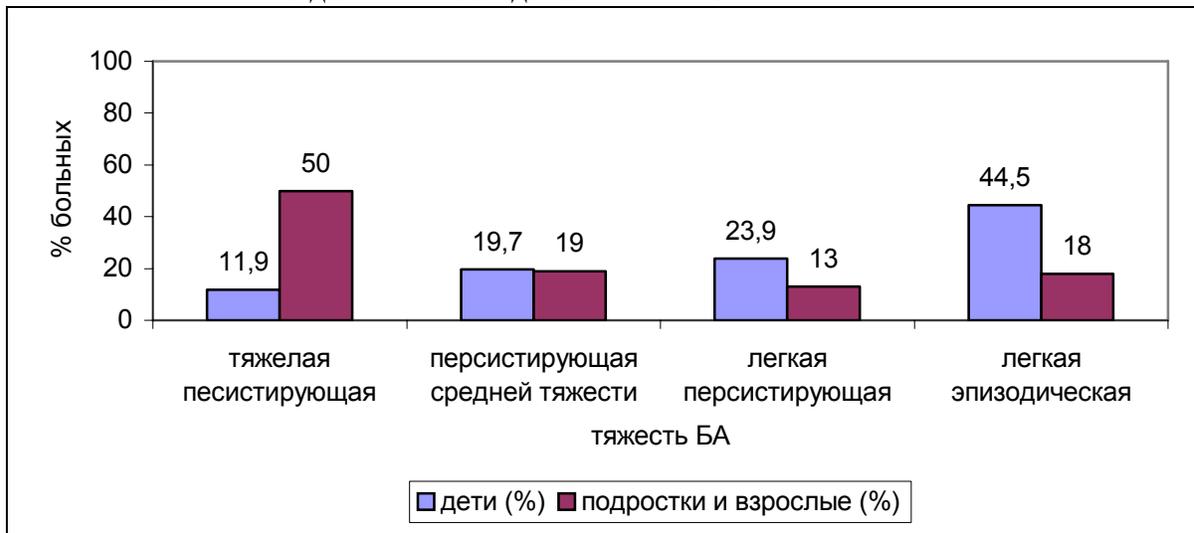
Распределение больных БА до 16 лет по тяжести, согласно исследованию ФЭДА [41]



В исследовании проблемы бронхиальной астмы в Центральной и Восточной Европе (исследование AIR CEE) 18% детей до 16 лет и 44,5% взрослых больных имеют легкую интермиттирующую БА; 23,9% детей и 13% взрослых – легкую персистирующую БА; 19,7% детей и 19% взрослых – умеренную персистирующую БА; 11,9% детей и 50% взрослых – тяжелую персистирующую БА (рис. 15) [31, 64].

Рис. 15

Степень тяжести БА по данным исследования AIR CEE



Для того чтобы получить представление о распределении больных БА в РФ по степени тяжести, представляется правомерным экстраполировать данные восточно-европейского исследования AIR CEE (рис. 15) на данные о распространенности БА (см. табл. 4 и рис. 7) в РФ в 2000-2010 гг. При этом следует учитывать, что распространенность БА в ближайшее время будет ежегодно увеличиваться на 1%. Полученные результаты представлены в табл. 13 и 14, и на рис. 16.

Таблица 13

Возрастные различия в количество больных с бронхиальной астмой в РФ с различной степенью тяжести, тыс. чел.

Тяжесть бронхиальной астмы	Годы		
	2000	2005	2010
Распространенность больных БА, дети до 14 лет	983	1 382	1 256
<i>тяжелая персистирующая</i>	117	164	149
<i>персистирующая средней тяжести</i>	194	272	247
<i>легкая персистирующая</i>	235	330	300
<i>легкая эпизодическая</i>	437	615	559
Распространенность больных БА, взрослые	4 031	4 541	4 459
<i>тяжелая персистирующая</i>	2 016	2 271	2 230
<i>персистирующая средней тяжести</i>	766	863	847
<i>легкая персистирующая</i>	524	590	580
<i>легкая эпизодическая</i>	726	817	803

Примечание. Все значения округлены.

Долгосрочные тенденции. Согласно прогнозу, популяция больных бронхиальной астмой в РФ (как детская, так и взрослая) в ближайшее десятилетие будет расти (рис. 16-18). Основную лепту в структуру заболеваемости БА вносит тяжелая персистирующая БА (44,5%). Распространенность легкой интермиттирующей БА составляет 23,2% от числа всех больных БА. Персистирующая БА средней тяжести составляет 19,14%, а легкая персистирующая – 15,14% от числа всех больных БА (табл. 14).

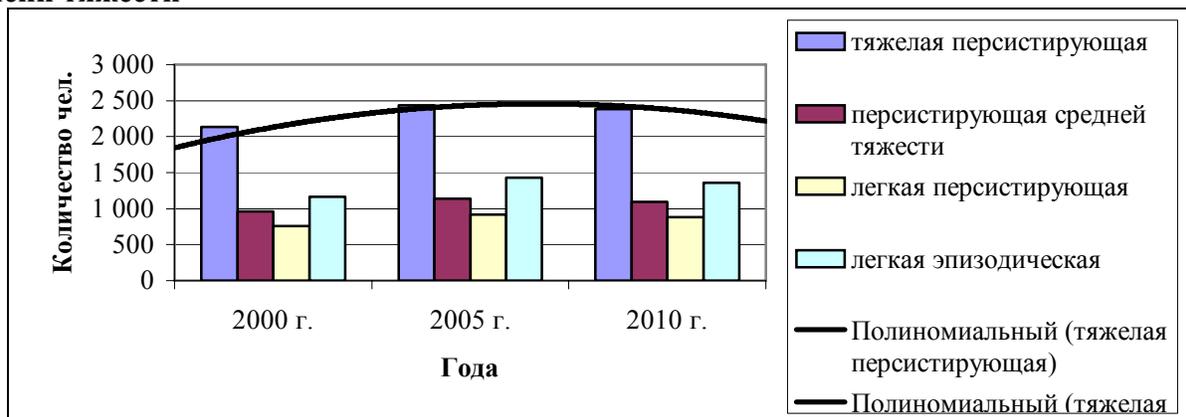
Таблица 14

Общее количество больных БА в РФ, распределенных по степени тяжести, тыс. чел.

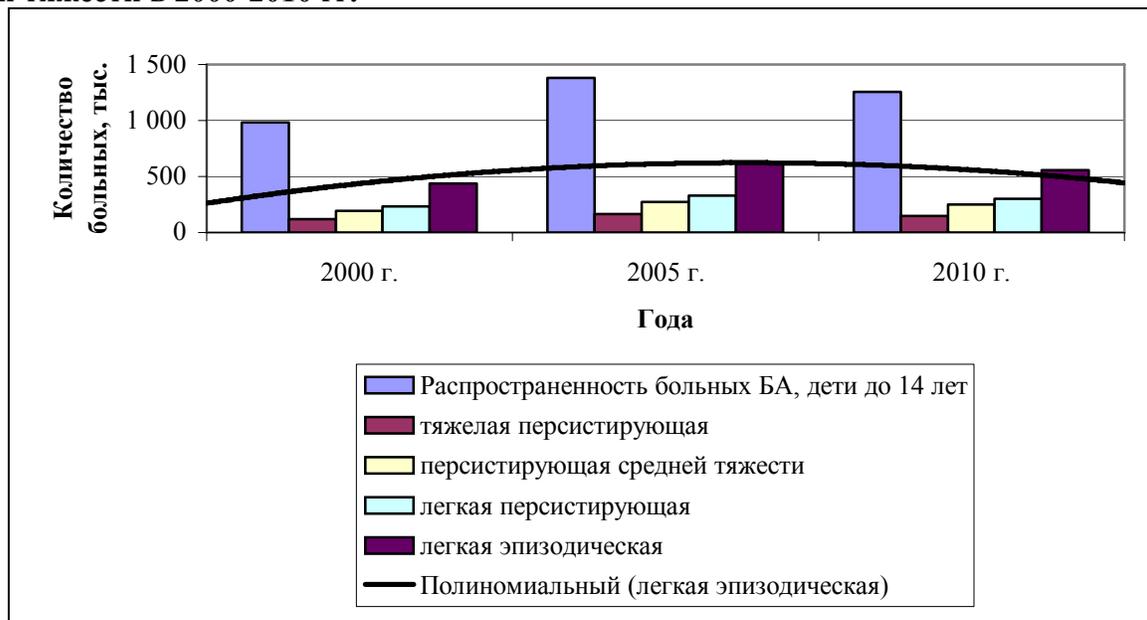
Тяжесть бронхиальной астмы	Годы		
	2000	2005	2010
Тяжелая персистирующая	2 132	2 435	2 379
Персистирующая средней тяжести	960	1 135	1 095
Легкая персистирующая	759	921	880
Легкая эпизодическая	1 163	1 432	1 362

Примечание. Все значения округлены.

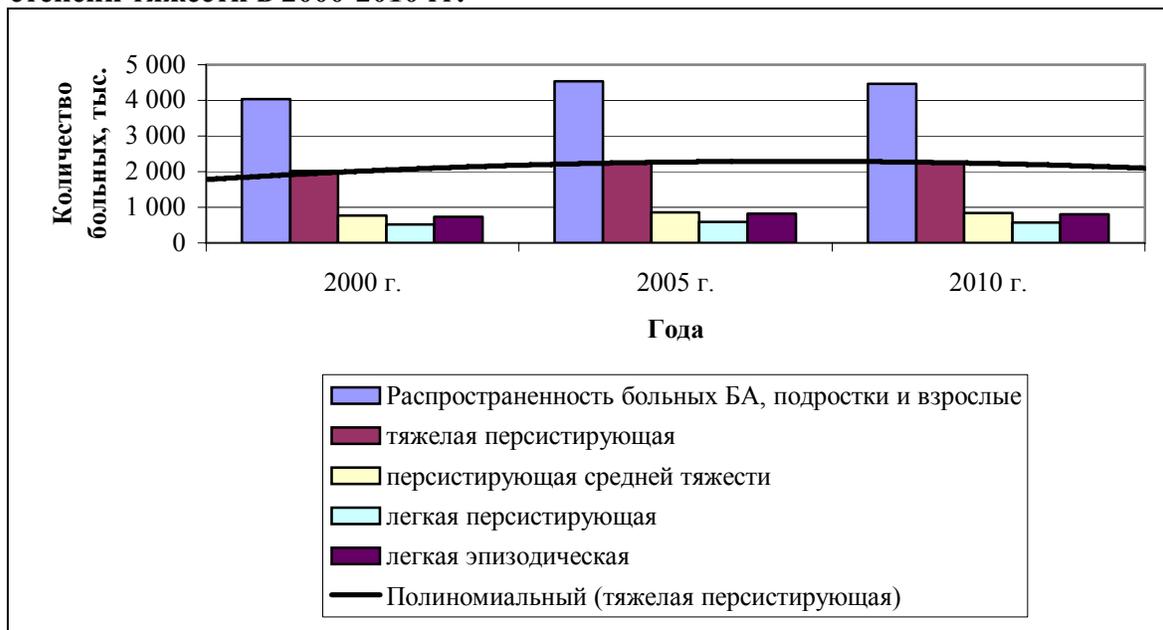
Полиномиальный тренд количества больных БА в РФ (2000-2002 гг.), распределенных по степени тяжести



Полиномиальный тренд распределения количества детей до 14 лет, больных БА в РФ по степени тяжести в 2000-2010 гг.

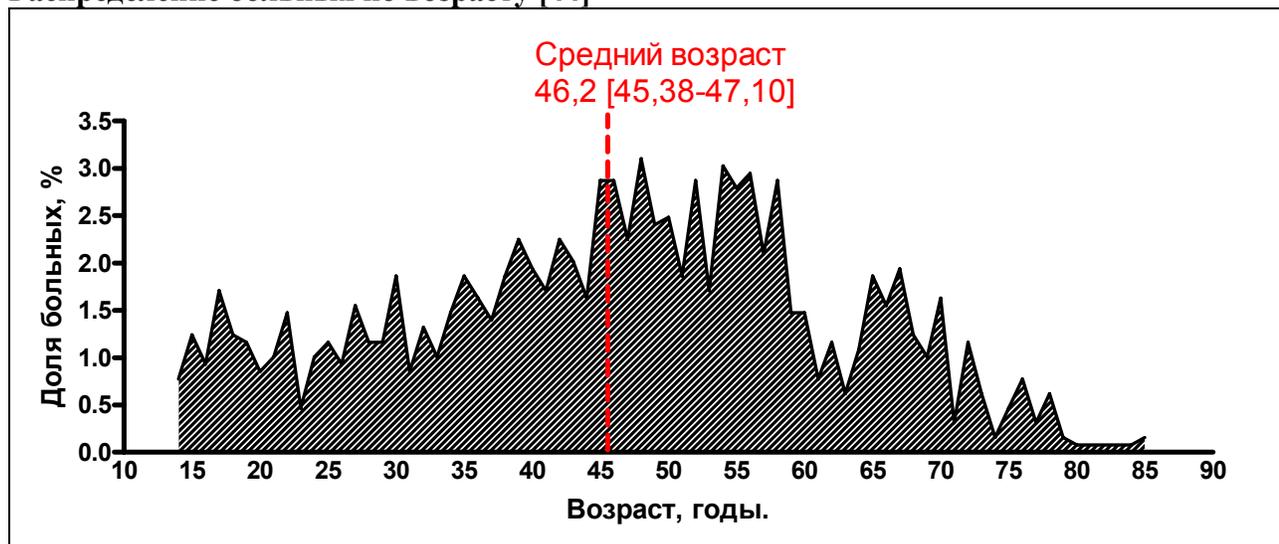


Полиномиальный тренд распределения количества подростков и взрослых, больных БА в РФ по степени тяжести в 2000-2010 гг.



Эпидемиология БА по материалам анкетирования посетителей поликлиник. Анкетирование 1362 больных БА – посетителей амбулаторных лечебных учреждений из 34 населенных пунктов РФ, проведенное в 2005 г. [44] показало, что среди больных с установленным диагнозом БА преобладали женщины (68%), а средний возраст таких больных составил 46,2 [45,38-47,10] лет (от 15 до 85 лет включительно). Основная масса посетителей амбулаторных лечебных учреждений относились к возрастной группе от 40 до 60 лет (рис. 19). 77,3% опрошенных, относились к лицам трудоспособного возраста. 35,5% опрошенных больных имели высшее, а 27% – среднее специальное образование. Около 2% больных БА имеют медицинское образование.

Распределение больных по возрасту [44]



Средняя продолжительность заболевания у опрошенных больных составляла 12,1 [10,3-14,2] лет (рис. 20). Как показал опрос, дебют бронхиальной астмы может относиться практически к любому возрасту, однако в большинстве случаев (по мнению больных) заболевание дебютировало у них в зрелом возрасте – 31-50 лет (рис. 21).

Рис. 20

Продолжительность заболевания [44]

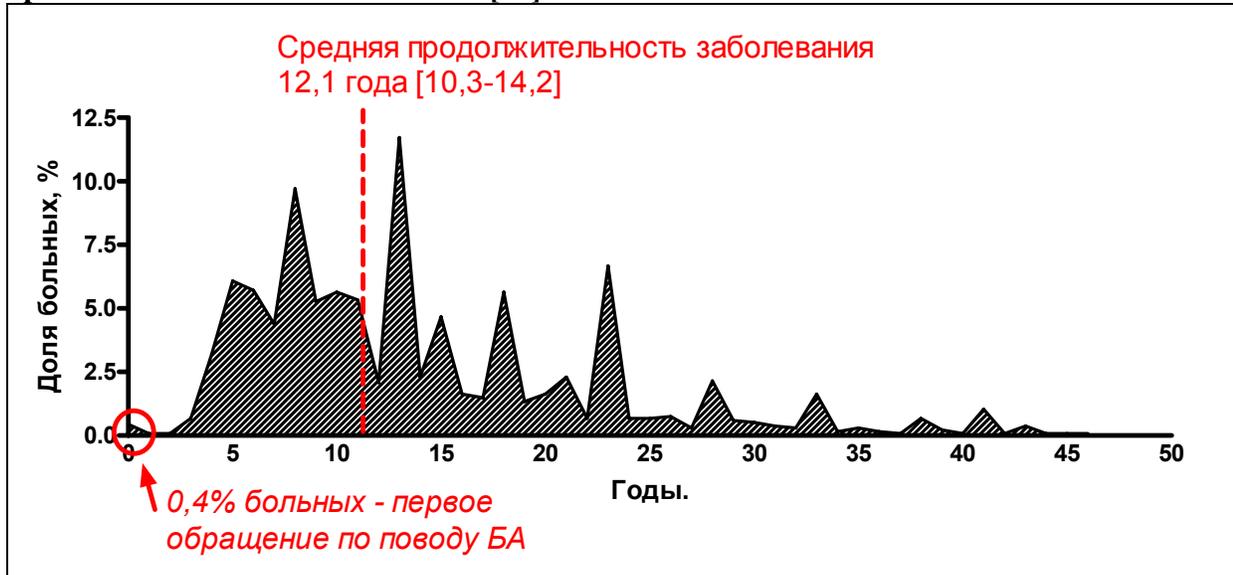
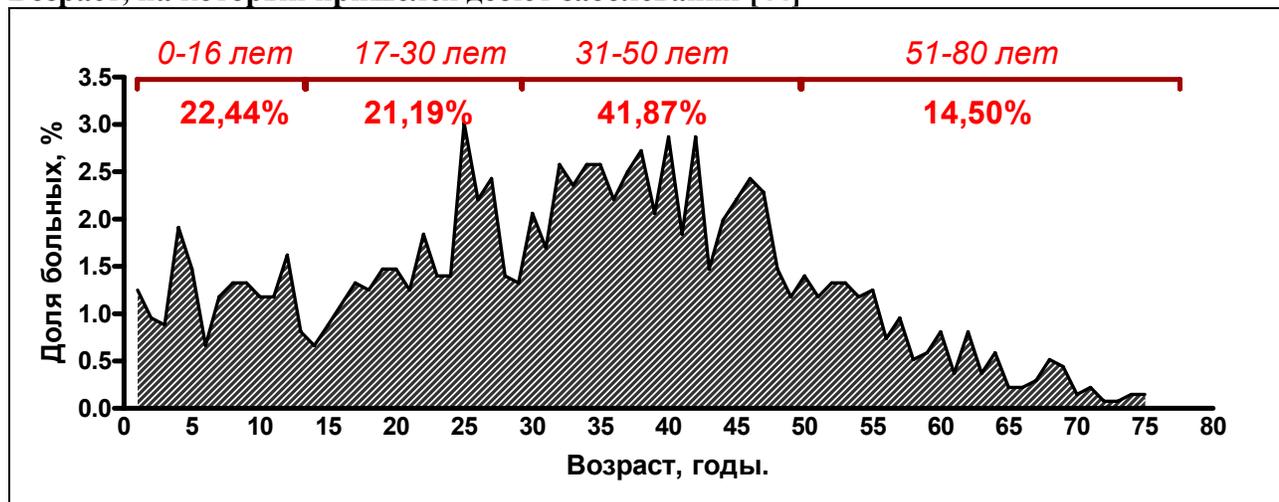


Рис. 21

Возраст, на который пришелся дебют заболевания [44]



Среди посетителей поликлиник преобладают пациенты с тяжелым течением БА. Анкетирование показывает, что в течение недели 83,84% посетителей поликлиник отмечали одышку или удушье в дневные часы, а 73,57% – пробуждения в ночные часы. 75,4% постоянно беспокоит кашель. Только 4% опрошенных не отмечали у себя никаких проявлений заболевания.

Из числа больных БА, прошедших анкетирование, 64,2% применяют средства скорой помощи для купирования симптомов БА более 1 раза в день и еще 9,5% – по крайней мере, 1 раз в день используют препараты скорой помощи. 18,4% больных заявили, что используют такие препараты чаще чем 1 раз в неделю и лишь 8% опрошенных применяют ингаляторы скорой помощи реже чем 1 раз в неделю.

В среднем, у опрошенных больных, только 13,85 ночей в месяц не отмечается пробуждений из-за симптомов БА, а среднее число дней, свободных от симптомов БА и использования средств скорой помощи в течение месяца составило 5,73 и 6,09, соответственно.

В среднем за год прошедшие анкетирование больные 12,85 раз обращались в поликлинику, 5,59 раз вызывали скорую медицинскую помощь и 2,55 раза госпитализировались по поводу БА (не имели госпитализаций в течение года менее 40% больных, в то же время у 18% опрошенных было более 2-х госпитализаций в стационар). Среднее число обострений БА, зафиксированное опрошенными составляло 9,5 случаев в год.

ИМЕЮЩИЕСЯ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ

Имеющиеся средства лечения БА обладают преимущественно либо противовоспалительным, либо бронхорасширяющим действием. Препараты, у которых преобладает бронхолитическое действие, применяются для быстрого купирования острых симптомов БА (β_2 -агонисты с быстрым началом действия, а при тяжелых обострениях БА – М-холинолитики и аминофиллин). Кроме того, ряд препаратов (β_2 -агонисты короткого и длительного действия, кромоны, антагонисты лейкотриенов) могут применяться для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Препаратам с противовоспалительным действием (иГКС, кромоны, антагонистам лейкотриенов) отводится роль средств долговременной базовой терапии. При этом максимальную эффективность демонстрируют иГКС, а другим противовоспалительным средствам отводится роль дополнительных препаратов для терапии БА. Основные противоастматические средства разных групп, имеющиеся в настоящее время в РФ, перечислены в табл. 15.

Таблица 15

Некоторые средства лечения БА, зарегистрированные в РФ (май 2006 г.) [27]

Препарат	Компания/торговое название	Режим дозирования
<i>Бронхолитики</i>		
<i>Короткодействующие β_2-агонисты</i>		
Сальбутамол	<i>GlaxoSmithKline</i> – ВЕНТОЛИН (ДАИ), ВЕНТОЛИН НЕБУЛЫ (для ингаляций через небулайзер) <i>Пульмод</i> – САЛЬБЕН (ПИ), САЛЬГИМ (раствор для ингаляций) <i>IVAX</i> – САЛАМОЛ ЭКО (ДАИ), САЛАМОЛ ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (ДАИ) <i>Мосхимфармпрепараты ФГУП им. Н.А.Семашко</i> – САЛЬБУТАМОЛ (ДАИ) <i>Cipla Limited</i> – АСТАЛИН (ДАИ), АСТАЛИН (небулы) <i>Teva Pharmaceutical Industries Ltd</i> – ЦИБУТОЛ ЦИКЛОКАПС (ПИ) и др.	Ингаляционно: для профилактики: взрослые – по 0,1-0,2 мг (1-2 ингаляции) 4 раза на протяжении суток; дети – до 0,1-0,2 мг 4 раза в сутки. Купирование приступа – 0,1-0,2 мг для детей и взрослых. Профилактика приступа астмы физического напряжения или связанного с воздействием аллергена: 0,2 мг за 15-30 мин до воздействия провоцирующего фактора. Не допускается прием более 12 ингаляций в сутки. Порошок для ингаляций: вводят при помощи дискового ингалятора. Для купирования приступа – однократно; для предотвращения бронхоспазма – 3-4 раза в сутки. Разовая доза – 200-400 мкг. Суточная доза – 0,8-1 мг; при необходимости доза может быть увеличена до 1,2-1,6 мг. Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, – 400 мкг. Детям, для снятия приступа бронхоспазма: разовая доза – 200 мкг; для профилактики – 200 мкг/сут; кратность введения – 3-4 раза. Для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, – 200 мкг, перед предполагаемой физической нагрузкой. При возникновении неприятных ощущений во рту и першения в горле после ингаляции следует прополоскать рот водой. При тяжелом приступе возможно введение ингаляционного раствора с использованием небулайзеров различных конструкций в течение 5-15 мин: начальная доза – 2,5-5 мг 4 раза в сутки. При астматическом статусе доза может быть увеличена до 40 мг/сут.
Фенотерол	<i>Boehringer Ingelheim</i> – БЕРОТЕК Н (ДАИ) БЕРОТЕК (раствор для ингаляций)	Для купирования приступов бронхиальной астмы взрослым и детям старше 6 лет назначают 1 дозу, при необходимости через 5 мин ингаляцию можно повторить (пациент должен быть информирован, что при отсутствии эффекта после 2-х доз необходимо обратиться к врачу); детям в возрасте от 4 до 6 лет назначают 1 дозу. Для профилактики астмы физического усилия взрослым и детям старше 6 лет назначают 1-2 дозы на 1 ингаляцию, до 8 доз/сут; детям в возрасте от 4 до 6 лет назначают 1 дозу. Для симптоматического лечения бронхиальной астмы и других состояний, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей, взрослым и детям старше 6 лет назначают 1-2 дозы на 1 ингаляцию, если требуются повторные ингаляции, то не более 8 доз/сут. Детям в возрасте от 4 до 6 лет назначают 1 дозу 4 раза/сут (не более 2 ингаляций на 1 прием, т.к. увеличение дозы повышает риск развития побочных эффектов). Интервал между ингаляциями – не менее 3 ч. Максимальная суточная доза – 4 ингаляции.

Длительно действующие β_2 -агонисты

Формотерол	<i>Novartis</i> – ФОРАДИЛ <i>AstraZeneca</i> – ОКСИС ТУРБУХАЛЕР	Форадил: при бронхоспазме – однократный вдох 12 мкг, при необходимости – повторный вдох через 1 мин (последующие 2 вдоха могут быть сделаны не менее чем через 30 мин). Максимальная рекомендуемая дневная доза – 96 мкг (8 вдохов). Детям старше 5 лет – 12 мкг 2 раза в сутки. Профилактика возникновения приступов удушья: 12 мкг (1 вдох) 2 раза в день, утром и вечером; в тяжелых случаях – 2 вдоха, утром и вечером. Профилактика бронхоспазма, вызванного аллергеном или физической нагрузкой: 1-2 вдоха по 12 мкг за 15 мин до провокации. Детям старше 5 лет – 12 мкг. Капсулу следует вынимать из упаковки непосредственно перед ингаляцией. Оксис турбухалер: взрослым – 4.5-9 мкг 1-2 раза в сутки (утром и/или на ночь). Вечернюю дозу можно принимать для предотвращения ночных приступов. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 18 мкг. Максимальная суточная доза – 36 мкг.
Сальметерол	<i>GlaxoSmithKline</i> – СЕРЕВЕНТ	Ингаляционно: взрослым – по 50 мкг 2 раза в сутки; при необходимости дозу можно увеличить до 100 мкг 2 раза в сутки. Детям старше 4 лет – 25-50 мкг 2 раза в сутки. Профилактика бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой или воздействием аллергена: 50 мкг не менее чем за 30-60 мин до предполагаемой нагрузки.
Холинолитики		
Ипратропиума бромид	<i>Boehringer Ingelheim</i> – АТРОВЕНТ (раствор для ингаляций), АТРОВЕНТ Н (ДАИ) <i>Cipla Limited</i> – ИПРАВЕНТ	Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 2 ингаляционные дозы 4 раза/сут. Потребность в увеличении дозы может свидетельствовать о необходимости пересмотра основного лечения. Общая суточная доза составляет не более 12 ингаляций.
Ипратропиум/ Фенотерол	<i>Boehringer Ingelheim</i> – БЕРОДУАЛ Н (ДАИ) БЕРОДУАЛ (раствор для ингаляций)	Беродуал Н: Для купирования приступов бронхиальной астмы взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 мин не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. Пациент должен быть информирован, что, если эффект отсутствует после 4 ингаляционных доз и требуются дополнительные ингаляции, следует немедленно обратиться к врачу. Для длительной и прерывистой терапии назначают 1-2 ингаляции на 1 прием, до 8 ингаляций/сут (в среднем 1-2 ингаляции 3 раза/сут). Беродуал р-р: У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет при острых легких и умеренно выраженных приступах бронхиальной астмы препарат назначают в дозе 1 мл (20 капель). При тяжелых случаях, например у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, препарат назначают в более высоких дозах до 2,5 мл (50 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение препарата (при условии медицинского наблюдения) в максимальной дозе 4 мл (80 капель). У детей в возрасте 6-12 лет при острых приступах бронхиальной астмы для быстрого купирования симптомов рекомендуется назначать препарат в дозе 0,5-1 мл (10-20 капель); в тяжелых случаях – до 2 мл (40 капель); в особо тяжелых случаях возможно применение препарата (при условии медицинского наблюдения) в максимальной дозе 3 мл (60 капель). Для курсового и длительного лечения взрослым (включая пожилых людей) и подросткам старше 12 лет препарат назначают в дозе 1-2 мл (20-40 капель) 4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 8 мл. Детям в возрасте 6-12 лет назначают по 0,5-1 мл (10-20 капель) 4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 4 мл. В случае умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентиляции легких взрослым (включая пожилых людей), подросткам старше 12 лет и детям в возрасте 6-12 лет рекомендуется доза 0,5 мл (10 капель). У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела менее 22 кг) в связи с тем, что информация о применении препарата в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): 25 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида на кг массы тела (на одну дозу) = 0,5 мл (10 капель) до 3 раз/сут. Максимальная суточная доза – 1,5 мл. Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Метилксантины		
Теофиллин	<p><i>Мосхимфармпрепараты ФГУП им. Н.А.Семашко – ТЕОПЭК</i></p> <p><i>Шелковский витаминный завод ОАО – ТЕОФИЛЛИН-Н.С.</i></p> <p><i>Словакофарма АО – СПОФИЛЛИН РЕТАРД</i></p> <p><i>Фармапэк ЗАО – ТЕОПЭК</i></p> <p><i>КРКА – ТЕОТАРД</i></p>	<p>Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя доза для взрослых и детей старше 14 лет – 300 мг 2 раза в сутки (из расчета 10-15 мг/кг/сут за 2 приема с интервалом 12 ч), при необходимости – 300 мг 3 раза в сутки или 500 мг однократно, перед сном (в случае преимущественно ночных и утренних приступов). Для некурящих взрослых пациентов с массой тела 60 кг и выше начальная доза – 200 мг, принимается вечером, затем по 200 мг 2 раза в сутки. У пациентов с массой тела менее 60 кг начальная разовая доза – 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в сутки. Лечение начинают с меньших доз, которые постепенно, с интервалом в 1-2 дня, увеличивают (на 100-200 мг/сут) до получения максимального терапевтического эффекта, при плохой переносимости – уменьшают. Доза зависит от характера заболевания, возраста и массы тела больного. При необходимости назначения в больших дозах лечение проводят под контролем концентрации Теофиллина в крови (терапевтическая концентрация – в пределах 10-15 мкг/мл): при концентрации 20-25 мкг/мл необходимо снизить суточную дозу на 10%; 25-30 мкг/мл – на 25%; выше 30 мкг/мл – суточную дозу уменьшают в 2 раза. Повторный контроль проводят через 3 дня. При слишком низкой концентрации суточную дозу увеличивают на 25% с 3-дневными интервалами. При стабилизации состояния больного на фоне приема в высоких дозах необходимо проводить контроль через каждые 6-12 мес.</p> <p>Поддерживающая доза для взрослых с массой тела выше 60 кг – 600 мг/сут, менее 60 кг – 400 мг/сут. Для курящих с массой тела больше 60 кг суточная доза препарата – 600 мг вечером и 300 мг утром, с массой тела менее 60 кг – 400 мг вечером и 200 мг утром. Для пациентов с заболеваниями ССС и нарушением функции печени: с массой тела более 60 кг суточная доза – 400 мг, с массой тела менее 60 кг – 200 мг. Уменьшение суточной дозы требуется у больных с тяжелыми поражениями сердца, печени, с вирусными инфекциями, у больных пожилого возраста. Детям с массой тела до 30 кг – 10-20 мг/кг/сут (в 2 приема); детям от 3 до 7 лет – по 0,1 г; от 7 до 12 лет – по 0,2 г 2 раза в сутки. Для пролонгированных форм (капсулы ретард): для некурящих взрослых с массой тела более 60 кг начальная доза – 375 мг/сут в 1 прием перед вечерним приемом пищи. Затем дозу увеличивают на 250-375 мг каждые 2 дня до поддерживающей (в среднем – 750 мг/сут в 1 прием вечером). Для курящих пациентов и лиц с повышенным метаболизмом препарата начальная доза – 375 мг, а поддерживающая может быть увеличена до 1,08-1,26 г/сут ($2/3$ дозы принимают вечером, $1/3$ – утром). У лиц с пониженным клиренсом препарата начальная доза – 250 мг/сут, которую затем увеличивают по 250 мг через 2 дня до поддерживающей – 500 мг/сут в 1 прием вечером, а у лиц с массой тела менее 60 кг – 250 мг/сут. Детям 6-12 лет назначают капсулы по 250 мг. Суточная доза для детей 6-8 лет (при массе тела 20-30 кг) – 400-600 мг, кратность назначения – 2 раза в сутки; для детей 8-12 лет (при массе тела 30-40 кг) – 600-800 мг, кратность назначения – 3 раза в сутки. Детям в возрасте 12-16 лет (при массе тела 40-60 кг) назначают капсулы 375 мг. Суточная доза – 0,72-1,8 г, кратность – 2-3 раза в сутки.</p>
Аминофиллин	<p><i>Различные производители – ЭУФИЛЛИН, РАСТВОР ЭУФИЛЛИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ</i></p>	<p>Внутривенные инъекции/инфузии: насыщающая доза – болюсно (за 20 мин) вводится 250-500 мкг препарата (5 мг/кг). В дальнейшем в инфузии вводится поддерживающая доза – 0,5 мг/кг/ч (дети 0-9 лет – 1 мг/кг/час; дети 10-16 лет – 800 мкг/кг/час). Необходим мониторинг концентрации препарата в крови.</p>

Препараты с противовоспалительным действием

<i>Ингаляционные кортикостероиды</i>		
Беклометазон дипропионат	<p><i>GlaxoSmithKline</i> – БЕКОТИД, БЕКЛОФОРТЕ, БЕКОДИСК</p> <p><i>IVAX</i> – БЕКЛАЗОН, БЕКЛАЗОН ЭКО, БЕКЛАЗОН ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ</p> <p><i>Шеринг-Плау Лабо Н.В.</i> – АЛЬДЕЦИН</p> <p><i>Chiesi.</i> – БЕКЛОДЖЕТ 250, КЛЕНИЛ</p> <p><i>Галена АС</i> – НАСОБЕК</p> <p><i>Teva Pharmaceutical Industries Ltd</i> – ЦИКЛОЗОН ЦИКЛОКАПС</p>	<p>Ингаляционно. Взрослые (включая пациентов пожилого возраста) и дети старше 12 лет:</p> <ul style="list-style-type: none"> - бронхиальная астма легкой степени тяжести (ОФВ или пиковая скорость выдоха (ПСВ) более 80%, суточный разброс показателей ПСВ – менее 20%) – по 200-600 мкг/сут за 2 ингаляции; - бронхиальная астма средней степени тяжести (ОФВ или ПСВ – 60-80%, суточный разброс показателей ПСВ – 20-30%) – 0,6-1 мг/сут за 2-4 ингаляции; - бронхиальная астма тяжелой степени (ОФВ или ПСВ – 60%, суточный разброс показателей ПСВ – 30%) – 1-2 мг/сут за 2-4 ингаляции. Максимальная суточная доза препарата у взрослых должна не превышать 1 мг, в очень тяжелых случаях – 1,5-2 мг/сут за 3-4 приема. Дети в возрасте от 6 до 12 лет: начальная доза составляет 50-100 мкг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 400 мкг. Суточную дозу делят на 2-4 приема. Максимальная суточная доза препарата у детей должна не превышать 500 мкг. После каждой ингаляции рекомендуется полоскать ротовую полость водой. <p>Беклометазон дипропионат, содержащий 250 мкг в 1 дозе, не предназначен для использования в педиатрии. Введение можно осуществлять с использованием специальных дозаторов (спейсеров), улучшающих распределение препарата в легких и снижающих риск развития побочных эффектов.</p>
Будесонид	<p><i>AstraZeneca</i> – ПУЛЬМИКОРТ (небулы), ПУЛЬМИКОРТ ТУРБУХАЛЕР</p> <p><i>Пульмомед</i> – БЕНАКОРТ</p> <p><i>Teva Pharmaceutical Industries Ltd</i> – ЦИКОРТИД ЦИКЛОКАПС</p> <p><i>Cipla Limited</i> – БУДЕКОРТ</p>	<p>Ингаляционно, при помощи специального ингалятора (турбухалера, циклохалера и др.). Каждая капсула ингалятора содержит 200 доз, одна порция порошка, отделяемая из капсулы дозатором ингалятора, содержит 200 мкг будесонида. Ингалируется 200-800 мкг/сут за 2-4 вдоха. Порошок для ингаляций. Если предшествующее лечение бронхиальной астмы осуществлялось только β_2-адреностимуляторами или ингаляционными ГКС – по 200-400 мкг (1-2 ингаляции) 2 раза в сутки; если применялись системные ГКС – по 400-800 мкг (2-4 ингаляции) 2 раза в сутки. Максимальная доза для больных, получавших только β_2-адреностимуляторы, – 800 мкг/сут; для больных, леченных ранее ингаляционными или системными ГКС, – 1600 мкг/сут. Дети старше 6 лет: по 1 ингаляции (200 мкг/сут), максимум – по 2 ингаляции 2 раза в сутки (400 мкг/сут). Суспензия для ингаляций. Взрослым – по 1-2 мг, детям 3 мес-12 лет – по 0,25-1 мг, при необходимости, предварительно разбавленных 2-4 мл раствора NaCl, 2 раза в сутки. После получения эффекта дозу уменьшают до эффективной наименьшей дозы, необходимой для сохранения стабильного состояния. В случаях, если больной принимал ГКС внутрь, перевод на лечение будесонидом возможен в стабильной фазе заболевания (на протяжении 10-14 дней сочетают ингаляции и прием ГКС внутрь, затем постепенно снижают дозы, назначаемые внутрь, вплоть до полной отмены).</p>
Флутиказон пропионат	<i>GlaxoSmithKline</i> – ФЛИКСОТИД	<p>Препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии симптомов заболевания. Кратность ингаляций – 2 раза в сутки. Терапевтический эффект обычно наступает через 4-7 дней после начала лечения. У пациентов, которые ранее не принимали ингаляционные ГКС, улучшение может отмечаться уже через 24 ч после начала ингаляций. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение начальную дозу можно увеличивать до появления эффекта или уменьшать до минимальной эффективной дозы. Начальная доза Флутиказона пропионата соответствует 1/2 суточной дозы Беклометазона дипропионата. Препарат можно вводить через спейсер (например «Волломатик»). Взрослым и подросткам старше 16 лет начальная доза при легком течении бронхиальной астмы составляет 100-250 мкг 2 раза в день; средней степени тяжести – 250-500 мкг 2 раза в день; тяжелом течении – 0,5-1 мг 2 раза в день. Детям старше 4 лет назначают 50-100 мкг 2 раза в день. Доза для детей 1-4 лет – 100 мкг 2 раза в день. Детям младшего возраста требуются более высокие дозы по сравнению с детьми старшего возраста (вследствие затрудненного поступления препарата при ингаляционном введении –</p>

		меньший просвет бронхов, применение спейсера, интенсивное носовое дыхание у детей младшего возраста). Препарат особенно показан детям младшего возраста с тяжелым течением бронхиальной астмы и вводится с помощью ингалятора через спейсер с лицевой маской (например «Бэбихалер»).
--	--	--

<i>Пероральные (системные) кортикостероиды</i>		
Преднизолон	<i>Различные производители –</i> ПРЕДНИЗОЛОН	Внутрь: <ul style="list-style-type: none"> • при обострениях – 40-50 мг/сут (1 раз в день) в течение 5-7 дней; • поддерживающая терапия у больных с тяжелым течением БА – 2,5-10 мг/сут 1 раз в день.
Метилпреднизолон	<i>Pharmacia N.V./S.A. – МЕДРОЛ</i> <i>Orion Corporation – МЕТИПРЕД</i>	Внутрь: <ul style="list-style-type: none"> • при обострениях – 32-40 мг/сут (1 раз в день) в течение 5-7 дней; • поддерживающая терапия у больных с тяжелым течением БА – 2-8 мг/сут 1 раз в день.
Гидрокортизон	<i>Pfizer MFG. – СОЛУ-КОРТЕФ</i> <i>Различные производители –</i> ГИДРОКОРТИЗОН	При обострениях внутривенно 400 мг/сут, разделенные на 4 приема.
<i>Кромонины</i>		
Кромолин-натрий	<i>AVENTIS PHARMA Ltd – ИНТАЛ</i> <i>Hexal AG – КРОМОГЕКСАЛ</i>	Взрослым (включая лиц пожилого возраста) и детям с 5 лет – по 2-10 мг 4 раза в сутки. Возможно увеличение дозы до 2 мг 6-8 раз в сутки. В 1 дозе – 5 мг: по 5-10 мг (1-2 ингаляции) 4 раза в сутки. При достижении оптимального терапевтического эффекта можно перейти на поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль заболевания. В тяжелых случаях, а также при большой концентрации аллергенов дозу можно увеличить до 15-20 мг 4 раза в сутки. После достижения терапевтического эффекта не следует внезапно прекращать лечение; отмену производят постепенно, в течение 1 нед. Во время снижения дозы возможно возобновление симптомов заболевания. Для предупреждения приступа удушья при бронхиальной астме, вызываемого физическим напряжением или холодным воздухом, за 10-15 мин до провоцирующего фактора необходимо принять 10 мг.
Недокромил-натрий	<i>Sanofi-Aventis – ТАЙЛЕД МИНТ</i>	При ингаляционном применении разовая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 4 мг; кратность применения – 2-4 раза/сут, в зависимости от реакции больного на лечение.

<i>Комбинации и гибриды противовоспалительных препаратов и бронхолитиков</i>		
Комбинированные препараты		
Сальметерол/ Флутиказон	<i>GlaxoSmithKline – СЕРЕТИД</i>	Рекомендуемые дозы для взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше – 2 ингаляции (25 мкг Сальметерола и 50 мкг Флутиказона пропионата) 2 раза/сут, или 2 ингаляции (25 мкг Сальметерола и 125 мкг Флутиказона пропионата) 2 раза/сут, или 2 ингаляции (25 мкг Сальметерола и 250 мкг Флутиказона пропионата) 2 раза/сут. Для детей в возрасте 4 лет и старше рекомендуется 2 ингаляции (25 мкг Сальметерола и 50 мкг Флутиказона пропионата) 2 раза/сут. Дозу Серетид следует снижать до минимальной эффективной дозы. Если контроль симптомов обеспечивают 2 ингаляции Серетид в сутки, минимальная эффективная доза может составлять 1 ингаляцию в сутки.
Формотерол/ будесонид	<i>AstraZeneca – СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР</i>	Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального подбора терапии на первых этапах лечения бронхиальной астмы. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта Турбухалера, проводится индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать при начале лечения комбинированными препаратами. В том случае, если отдельным пациентам требуется дозировка, выходящая за пределы рекомендованного режима терапии, следует назначить отдельно β_2 -адреномиметики и/или глюкокортикоиды в соответствующей дозировке. При бронхиальной астме взрослым и подросткам (12 лет и старше) назначают Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза по 1-2 ингаляции 2 раза/сут, Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза – по 1-2 ингаляции 2 раза/сут. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата 2 раза/сут, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема 1 раз/сут. Детям в возрасте от 6 до 12 лет назначают

		Симбикорт Турбухалер 80/4.5 мкг/доза по 1-2 ингаляции 2 раза/сут.
<i>Антагонисты лейкотриенов</i>		
Монтелукаст	MSD – СИНГУЛЯР	Внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым и подросткам старше 15 лет – 10 мг 1 раз в сутки, перед сном. Детям 6-14 лет – по 5 мг/сут (одна жевательная таблетка).
Зафирлукаст	AstraZeneca – АКОЛЯТ	Внутрь, за 1 ч до еды или 2 ч после еды, взрослые и дети старше 12 лет – по 20 мг 2 раза в сутки. Средняя поддерживающая доза – 20 мг/сут в 2 приема; максимальная суточная доза – 80 мг (по 40 мг в 2 приема). Увеличение дозы может дать дополнительный эффект. Дети от 5 до 11 лет (включительно) – 10 мг 2 раза в сутки. Пациентам пожилого возраста или с циррозом печени назначают в начальной дозе 20 мг 2 раза в сутки, коррекция дозы в зависимости от терапевтического ответа.

Препараты для купирования симптомов

β₂-адреностимуляторы

β₂-адреностимуляторы короткого действия в нашей стране являются наиболее активно назначаемыми противоастматическими препаратами: на их долю приходится 37,2% от общей интенсивности назначения лекарственных средств больным БА. Более новые β₂-адреностимуляторы длительного действия назначаются существенно менее интенсивно (только 5,8%) из-за своей более высокой стоимости. Вероятно, что значительная часть врачей поликлинического звена еще недостаточно четко представляет себе преимущества терапии β₂-адреностимуляторами длительного действия.

β₂-агонисты (такие как Сальбутамол, Фенотерол и длительно действующий Формотерол) эффективно купируют симптомы БА, что оправдывает ожидания пациентов от применения этих средств и делает их более популярными, чем иГКС, у которых отсутствует немедленный и наглядный для больного эффект. Это отчасти объясняет, почему многие больные в нашей стране ограничиваются приемом только этих препаратов.

В то же время β₂-агонисты мало влияют на основополагающие патофизиологические механизмы развития БА – воспаление и перестройку структуры тканей дыхательных путей и их необходимо комбинировать с иГКС (**уровень доказательности А**) [145].

Все препараты этой группы обладают высокой селективностью по отношению к β₂-подвиду адренорецепторов, что делает их более безопасными по сравнению с ранее применявшимися агонистами β₁ и β₂ адренорецепторов [237].

Классификация β₂-агонистов строится на времени начала действия и продолжительности действия (табл. 16).

Таблица 16

Классификация β₂-адреностимуляторов

Параметры фармакодинамики		Продолжительность действия	
		<i>Короткая (несколько часов)</i>	<i>Длительная (около 12 часов)</i>
Начало действия	Быстрое (секунды, минуты)	Сальбутамол Фенотерол Тербуталин	Формотерол
	Медленное (около 30 мин.)	-	Сальметерол

Механизм действия.

β_2 -адренергические рецепторы присутствуют в гладкой мускулатуре дыхательных путей и легких, кровеносных сосудов и других тканей тела. Стимуляция этих рецепторов в дыхательных путях приводит к активации аденилатциклазы и накоплению в клетках цАМФ. Последующий каскад передачи сигнала, в котором происходит последовательная активация нескольких типов протеинкиназ вызывает расслабление мышечных волокон [178] и целый ряд других эффектов [71, 77], таких как:

- блокада секреции лейкотриенов, интерлейкинов и TNF- α тучными клетками и эозинофилами;
- блокада выделения гистамина тучными клетками и эозинофилами;
- снижение проницаемости микрососудов и ослабление секреции слизи;
- улучшение мукоцилиарного клиренса;
- противокашлевое действие;
- возможное угнетение активности фосфолипазы A_2 – основного фермента синтеза медиатора воспаления – арахидоновой кислоты.

Таким образом, агонисты β -адренергических рецепторов обладают определенной противовоспалительной активностью, и, уступая по выраженности этого эффекта глюкокортикостероидам, тем не менее, дополняют и усиливают противовоспалительное действие ИГКС [76, 331].

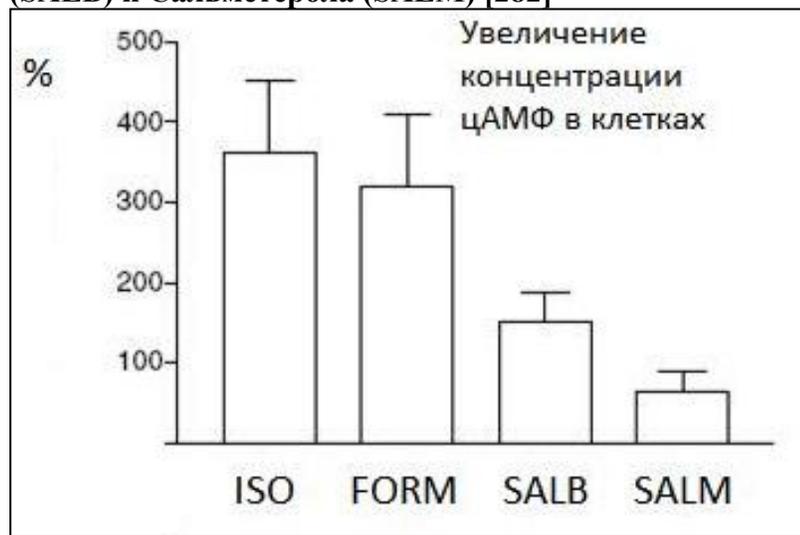
Даже ингаляционное применение современных селективных агонистов β_2 -адренорецепторов сопровождается активацией β_2 (а при назначении бронхолитика в высоких дозах и β_1) адренорецепторов миокарда и периферических сосудов. Таким образом, использование всех препаратов этой группы требует осторожности и контроля за НЛР.

Кроме того, для β_2 -адреностимуляторов свойственно затухание эффекта при частом приеме (снижение чувствительности рецепторов – десенситизация и уменьшение числа рецепторов при их избыточной стимуляции – down-регуляция) [94, 199].

Генетический полиморфизм в строении β -адренорецепторов может так же приводить к недостаточному ответу на использование β_2 -агонистов и вызывать тяжелые в клиническом отношении формы течения БА [200].

Препараты данной группы существенно отличаются между собой по активности. С этой точки зрения Формотерол и Формотерол являются полными, а Сальметерол и Сальбутамол частичными агонистами β -адренорецепторов. Частичные агонисты в меньшей степени активируют рецепторы, например, после применения Сальметерола увеличение концентрации цАМФ в клетках почти в 3 раза меньше, чем при использовании полного агониста – Формотерола (рис. 22). Различия в активности препаратов лишь частично преодолеваются при назначении частичных агонистов в более высоких дозах.

Сравнительная активность Изопреналина (ISO), Формотерола (FORM), Сальбутамола (SALB) и Сальметерола (SALM) [282]



В экспериментах *in vitro* (на изолированных препаратах бронхов) было показано, что длительно действующий β_2 -агонист Сальметерол (обладает свойствами частичного агониста) может выступать в качестве антагониста других препаратов, стимулирующих β_2 -адренорецепторы [225].

Микрокинетика β_2 -агонистов.

Продолжительность действия β_2 -агонистов напрямую связана с размером молекулы и ее химическими свойствами. Например, молекула Сальбутамола имеет небольшую длину (11 ангстрем) и гидрофильные свойства (см. таблицу 17). Благодаря этому Сальбутамол легко растворяется в жидкости, окружающей клетки, что позволяет препарату быстро (уже через несколько секунд/минут после ингаляции) связываться с β_2 -рецепторами. Таким образом, действие начинается немедленно. В то же время, Сальбутамол сравнительно быстро «вымывается» из окружающей рецепторы жидкой среды и продолжительность его действия не превышает 4-6 ч. Аналогичными свойствами обладает Фенотерол.

Таблица 17

Липофильность отдельных агонистов β_2 -адренорецепторов

Препарат	Уровень липофильности (КР0 м ⁻¹)
Сальбутамол	11±5
Формотерол	420±40
Сальметерол	12 450±200

Формотерол является умеренно липофильным препаратом. Он быстро начинает взаимодействовать с рецепторами и по времени начала эффекта не отличается от Сальбутамола. С другой стороны, благодаря липофильным свойствам препарат способен проникать во внутреннюю (липофильную) область клеточной мембраны, где он накапливается, а затем постепенно выделяется и повторно взаимодействует с β_2 -рецепторами. Депо Формотерола в клеточной мембране создает предпосылки для длительного (12 ч) действия препарата. При этом продолжительность действия пропорциональна назначенной дозе.

Другой β_2 -агонист длительного действия – Сальметерол – представляет собой длинную (25 ангстрем) молекулу, которая по липофильности в тысячи раз превосходит Сальбутамол.

Благодаря высокой липофильности Сальметерол не может циркулировать в жидкой среде, а сразу (менее чем через 1 мин.) депонируется в мембране клетки. Затем молекулы Сальметерола медленно перемещаются к активной области β_2 -адренорецептора, поэтому активация рецепторов (и начало действия препарата) происходит не сразу, а спустя примерно 30 мин [179]. При этом длинная цепь молекулы прочно прикрепляется к неактивной зоне рецептора. Прочность связывания Сальметерола с неактивной зоной β_2 -рецептора намного выше, чем прочность связи препарата с активным центром этого рецептора. Поэтому одна молекула препарата, присоединившись к неактивной части рецептора, может неоднократно активировать один и тот же рецептор, что обеспечивает фармакологический эффект на протяжении 12 ч [57].

Полиморфизм β_2 -адренорецепторов может значительно повлиять на активность Сальметерола. Например, при генотипе Ile164 эффективная передача сигнала рецепторами при стимуляции Сальметеролом снижается с $49 \pm 4,4\%$ до $31 \pm 4,8\%$ ($p=0,02$) [57]. Мутация Ile164 также снижает продолжительность действия препарата [149]. Другой возможный полиморфизм β_2 -адренорецептора (Arg16) ассоциируется с обострениями БА у детей и молодых лиц, регулярно принимающих Сальметерол [252].

Короткодействующие β_2 -агонисты.

β_2 -агонисты с быстрым и кратковременным действием (Сальбутамол и Фенотерол) являются препаратами выбора для купирования отдельных симптомов и приступов БА, а так же для профилактики астмы физического усилия (**уровень доказательности А**) [105].

Суточная потребность в β_2 -агонистах для купирования возникающих у больного эпизодов ухудшения дыхания является хорошим индикатором уровня контроля за течением заболевания и используется при оценке тяжести течения БА [145]. Увеличение потребности в β_2 -агонистах короткого действия или ежедневное их применение для купирования симптомов является показанием к назначению регулярной противовоспалительной терапии (**уровень доказательности А**), а неэффективность β_2 -агонистов при обострениях БА может являться показанием к назначению пероральных ГКС (**уровень доказательности В**) [145].

При использовании в режиме «по потребности» продолжительность бронхолитического действия короткодействующих β_2 -агонистов сохраняться до 6-8 ч [196], хотя длительность эффекта может существенно различаться в зависимости от состояния больного. Например, у больных с тяжелой бронхообструкцией бронхолитический эффект короткодействующих β_2 -агонистов продолжается менее 1 часа, что требует частых (1 раз в 20 минут) ингаляций этих препаратов.

Три рандомизированных контролируемых исследования показали, что длительные непрерывные ингаляции Сальбутамола у больных с тяжелыми приступами БА более эффективны, чем прерывистое назначение этого препарата (**уровень доказательности А**) [174].

Применение β_2 -агонистов длительного действия не является противопоказанием к применению препаратов с быстрым и коротким действием (Сальбутамол). Напротив, данные исследований показывают, что на фоне лечения β_2 -агонистами длительного действия прием этих препаратов для купирования отдельных эпизодов бронхообструкции должен быть продолжен (**уровень доказательности А**) [243].

Целесообразность планового назначения Сальбутамола или других препаратов этой группы обсуждалась неоднократно [105]. Так, в одном из исследований регулярное применение β_2 -агонистов сопровождалось ухудшением уровня контроля за течением БА (по сравнению с лечением в режиме «по потребности»), однако в последующих исследованиях это наблюдение не подтвердилось [145]. В любом случае, назначение β_2 -агонистов короткого действия 4 раза в день в ряде случаев является альтернативой применению β_2 -агонистов длительного действия (**уровень доказательности В**), учитывая более высокую стоимость последней [145].

Препараты этой группы представлены в виде дозированных аэрозолей и растворов для ингаляций через небулайзер. Системное (инъекции, формы для приема внутрь) назначение β_2 -агонистов не нашло широкого применения из-за риска нежелательных эффектов и отсутствия преимуществ перед ингаляционным путем введения. Современные рекомендации [332] не поддерживают сколь-либо широкого использования β -агонистов для приема внутрь, хотя ранее рекомендовалось применять эти препараты в тех случаях, когда применение стандартных доз ингаляционных ГКС не предотвращает приступов БА в ночные часы [145].

Длительно действующие β_2 -агонисты.

Длительно действующие β_2 -агонисты – препараты для базисной (контролирующей) терапии БА, Формотерол, кроме этого, можно использовать для купирования отдельных симптомов [248]. Монотерапия препаратами этой группы (без дополнительного назначения иГКС) не эффективна (**уровень доказательности А**) [145], но в комбинации с иГКС β_2 -агонисты длительного действия обеспечивают значительное улучшение функции дыхания, уменьшают число ночных симптомов, позволяют снизить потребность в β_2 -агонистах короткого действия и частоту обострений БА (**уровень доказательности А**). Ряд исследований продемонстрировал, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии как низкими, так и высокими дозами ГКС у пациентов с недостаточным контролем за симптомами заболевания способствует большему улучшению функции дыхания и уменьшению выраженности симптомов, чем увеличение дозы иГКС в 2 раза (**уровень доказательности А**) [287]. Это положение нашло отражение в новой (2006 г.) редакции GINA: при увеличении объема терапии для достижения контроля над астмой врач может или удваивать дозы иГКС или назначить длительно действующий β_2 -агонист в сочетании с прежней дозой иГКС. С другой стороны Кохрейновский обзор 2005 г. показал, что комбинация иГКС и β_2 -адреностимуляторов длительного действия у больных, ранее не получавших иГКС, не имеет дополнительных клинических преимуществ [241].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присутствуют два препарата этой группы – Сальметерол (Серевент, компании *GlaxoSmithKline*) и Формотерол (Оксис турбухалер, компании *AstraZeneca* и Форадил, компании *Novartis*). Последний более интересен в практическом плане и имеет ряд преимуществ по сравнению с Сальметеролом:

- быстрое начало действия;
- более высокая активность (полный агонист);
- возможность многократного (до 8-ми раз в сутки) применения у больных с более тяжелым течением БА (Сальметерол в отличие от Формотерола назначается только 1-2 раза в день);
- лучший профиль безопасности – в ходе клинических исследований была надежно доказана безопасность Формотерола даже при назначении в очень высоких дозах – 54 мкг [61] и 228 мкг [251].

Таким образом, на сегодняшний день Формотерол является наиболее оптимальным длительнодействующим бронходилататором.

Использование Формотерола в качестве средства для купирования симптомов бронхиальной астмы не нашло широкого применения в нашей стране, между тем, эффективность Формотерола при назначении в режиме «по требованию» была подтверждена в ходе крупных клинических исследований. В крупнейшем из таких исследований приняло участие 18 124 взрослых и детей с БА. Участники исследования в течение 6-ти месяцев принимали Формотерол по 4,5 мкг или, в качестве средства сравнения, Сальбутамол по 200 мкг. Первичной точкой оценки эффективности в этом исследовании служило время наступления первого обострения БА, а

безопасность оценивалась по числу серьезных нежелательных явлений (как связанных, так и не связанных с БА) и числу нежелательных явлений, из-за которых больные были вынуждены досрочно прекратить свое участие в исследовании [258]. В группе больных, использовавших Формотерол в режиме «по требованию», риск первого обострения БА на 14% ниже, чем у больных, получавших Сальбутамол (отношение риска – 0,861 [0,817–0,908]; $p=0,001$). Исследование также выявило тенденцию к снижению риска госпитализации у больных при использовании Формотерола – на 17% ниже, чем приеме Сальбутамола ($p=0,141$). Больные, применявшие Формотерол, реже обращались за неотложной медицинской помощью и несколько реже нуждались в применении ГКС внутрь для терапии обострений БА (12% по сравнению с 14% в группе Сальбутамола).

Цитируемое исследование не выявило различий в частоте серьезных нежелательных явлений между Формотеролом и Сальбутамолом. Частота связанных с БА серьезных нежелательных явлений в группах, получавших терапию Формотеролом и Сальбутамолом, составила 1,2% и 1,4%, соответственно. Связанные с астмой нежелательные явления (не отнесенные к разряду серьезных) отмечались у 12,3% больных, получавших Формотерол и у 13,5%, получавших Сальбутамол. Досрочно прекратили участие в исследовании из-за нежелательных явлений, связанных с бронхиальной астмой, 1,0% больных в группе Формотерола и 0,5% больных, использовавших Сальбутамол.

Другое двойное слепое исследование у 357 больных, получавших высокие дозы иГКС, также подтвердило безопасность Формотерола при его назначении в качестве средства для купирования симптомов бронхиальной астмы [171] (в качестве препарата сравнения в этом исследовании использовался Тербуталин). При этом не было выявлено различий в профиле безопасности исследуемых средств (оценивались уровень калия сыворотки, показатели ЭКГ и спирометрии, выраженность симптомов заболевания и частота развития нежелательных реакций). В отличие от Формотерола в группе больных, получавших Тербуталин, было отмечено статистически значимое увеличение числа сердечных сокращений (в среднем на 2,6 в мин^{-1} ; $p=0,03$). За время исследования было зарегистрировано 44 серьезных обострения БА в группе Формотерола и 52 обострения у больных, принимавших Тербуталин. По времени развития первого по счету обострения исследуемые группы не отличались между собой. Аналогичные результаты были получены и в ходе исследования у 362 больных БА, в котором эффективность Формотерола сравнивалась с эффективностью Тербуталина [308] и в исследовании OZON [111], где эффективность Формотерола при его назначении в качестве средства для купирования симптомов БА сравнивалась с эффективностью Сальбутамола (исследование с перекрестным дизайном, в котором больные поочередно принимали оба исследуемых бронхолитика). Исследование OZON показало, что при приеме Формотерола у больных достигался более полный контроль над БА: больные, получавшие Формотерол имели лучшие показатели спирометрии и реже (на 34%) отмечали пробуждения в ночные часы. 52,1% участников исследования заявили, что отдадут предпочтение Формотеролу как средству для купирования симптомов БА, 24,6% опрошенных отдали предпочтение Сальбутамолу и 17,5% участвовавших в исследовании не определились с выбором оптимального препарата. Частота нежелательных явлений при использовании Формотерола и Сальбутамола практически не отличалась (47 и 50 случаев нежелательных явлений, соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции респираторного тракта (9 случаев на фоне терапии Формотеролом и 18 – при использовании Сальбутамола), головная боль (5 и 4 случая, соответственно) и ухудшения течения БА (4 и 5 случаев, соответственно).

Преимущества, которые дает больным прием Формотерола в режиме «по требованию» были реализованы в концепции так называемого гибкого дозирования Формотерола и ингаляционных ГКС. Данная концепция предусматривает, что больные, после соответствующего обучения, при первых признаках ухудшения течения БА на несколько дней самостоятельно увеличивают дозу

Формотерола и ингаляционных ГКС. Таким образом, увеличивается и объем (доза) препаратов с противовоспалительным действием и объем бронхолитической терапии [142]. Эффективность подобного режима применения Формотерола (по сравнению с назначением Серетид (Сальметерол/Флутиказон) в фиксированной дозе 50/100-250 мкг/сут.) была подтверждена в рандомизированном сравнительном исследовании у 211 больных с умеренным течением БА [182]. Число нетяжелых обострений оказалось меньше у больных, применявших Формотерол и Будесонид в отдельных ингаляторах ($p=0,007$) и хотя число тяжелых обострений в сравниваемых группах статистически значимо не отличалось, в целом, среднее число обострений на одного пациента в год при использовании Формотерола оказалось существенно меньше, чем при терапии Серетидом (2,17 по сравнению с 4,93; $p=0,039$).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР).

β_2 -рецепторы широко распространены в организме, поэтому даже современные β_2 -селективные препараты могут вызывать системные нежелательные эффекты: тахикардию и увеличение объема сердечного выброса [302]. К числу НЛР этих препаратов так же относят тремор, гипокалиемию, беспокойство, нарушение вентиляционно-перфузионного отношения.

НЛР имеют дозозависимый характер и, обычно, отмечаются лишь при назначении этих препаратов в дозах выше среднетерапевтических (Сальбутамол, Формотерол). В ходе целого ряда исследований после назначения Сальбутамола наблюдалось лишь незначительное (+2-3% от исходного) увеличение ЧСС, а феномен удлинения интервала QTc отмечался лишь у 5% пациентов [201].

Нежелательные эффекты β_2 -адреностимуляторов (включая гипокалиемию) значительно усиливаются в условиях гипоксии, но практически отсутствуют у пациентов при адекватной оксигенации. [92, 187]. В исследованиях на собаках β_2 -агонисты в высоких дозах хорошо переносились в обычных условиях, но приводили к фатальным нарушениям работы сердца в условиях ацидоза [93]. В то же время, применение агонистов β_2 -адренорецепторов в высоких дозах в стационаре относительно безопасно, если больной одновременно получает кислород [93].

С НЛР β_2 -агонистов принято соотносить несколько всплесков смертности среди больных БА. Так, считается, что бесконтрольная продажа Изопреналина в Великобритании, Новой Зеландии, Австралии и ряде других стран в 1959-1966 гг. привела к увеличению смертности среди больных БА в 3 раза [333, 334]. Ограничения применения этого препарата привели к снижению уровня смертности в конце 60-х годов [335].

Вторая эпидемия смертности от БА наблюдалась только лишь в Новой Зеландии в 1976-90 гг. Большинство экспертов считает, что причиной эпидемии в этом случае являлся Фенотерол [211]. Сторонники этой точки зрения исходят из того, что в 80-е годы уровень потребления Фенотерола в Новой Зеландии был одним из самых высоких в мире. Увеличение продаж Фенотерола в конце 70-х годов сопровождалось увеличением смертности от БА. Кроме того, целый ряд исследований «случай-контроль» показывал, что Фенотерол единственный препарат, применение которого связано с риском летального исхода [336, 337, 338]. В 1989 г. Департамент Здоровья Новой Зеландии доводит до сведения врачей информацию об опасности Фенотерола, а в 1990 г. препарат отзывается с рынка в Новой Зеландии. В результате уже в 1990 г. смертность от астмы в этой стране снизилась до 0,8 на 100 000 (средний уровень смертности в 1984-1989 гг. – 2,3 на 100 000). Аналогично сократилось число госпитализаций в отделения интенсивной терапии по поводу тяжелых приступов БА [339].

Однако второй эпизод эпидемического повышения смертности от БА в Новой Зеландии оставил после себя ряд вопросов. В частности, по крайней мере, в 3-х европейских странах в 80-х годах интенсивность продаж Фенотерола была столь же высокой, как и в Новой Зеландии, но

в этих странах роста смертности среди больных БА не наблюдалось [440]. В США появление на рынке короткодействующих β_2 -агонистов совпало по времени с долговременной тенденцией к снижению смертности. В Канаде, исследования «случай контроль» так же как в Новой Зеландии показали, что использования Фенотерола увеличивает риск летального исхода у больных БА, однако это не приводило к повышению общей смертности от БА [441]. Наконец, с 1980 по 1989 года продажи Фенотерола в Новой Зеландии удвоились, но на этом фоне смертность не возрасла, а к концу десятилетия даже сократилась на 40% [441, 442].

В целом ряде исследований «случай-контроль» было показано, что риск смертности среди больных БА прямо пропорционален кумулятивной дозе β_2 -агонистов и, напротив, ниже у больных, получавших иГКС [301, 302]. Однако это не доказывает причинно-следственную взаимосвязь между приемом стимуляторов β_2 -адренорецепторов и летальным исходом, так как больные с более тяжелым течением БА чаще применяют эти препараты. В этом плане не может служить доказательством и факт обнаружения в крови больных, умерших от астмы в стационаре, существенно более высоких концентраций β_2 -агонистов, чем у больных, выживших после астматического статуса [343].

С другой стороны, можно считать доказанным повышение риска острого коронарного синдрома среди больных, получающих короткодействующие β_2 -агонисты. Ретроспективное исследование у 1 444 больных с инфарктом миокарда [67] показало, что назначение β_2 -адреностимуляторов существенно увеличивает риск развития инфаркта миокарда – отношение шансов 1,67 [95% доверительный интервал 1,07-2,60]. Ризику подвергаются в первую очередь больные которые стали получать эти препараты недавно (менее 3-х месяцев), возможно потому, что у них не успела развиться down-регуляция β -адренорецепторов миокарда – отношение шансов: 7,32 [95% доверительный интервал 2,34-22,8]. Так же риск был существенно выше у пациентов, принимавших β_2 -агонисты на фон ИБС (отношение шансов: 3,22 [95% доверительный интервал 1,63-6,35]).

Аналогичные результаты были получены при анализе 660 случаев развития острого коронарного синдрома [66]. Риск развития острого коронарного синдрома был статистически достоверен у тех больных БА, которые за 90 дней получили не менее 3-6 упаковок короткодействующего β -стимулятора, причем с ростом дозы β_2 -агонистов риск увеличивался. У тех же больных, которые по ряду причин наряду с β_2 -агонистами получали β -блокаторы риск развития коронарного синдрома оказался существенно ниже.

В целом принято считать, что даже высокие дозы β_2 -адреностимуляторов, которые применяются при купировании тяжелых приступов БА (Сальбутамол по 2,5 мг каждые 20 мин.) в целом достаточно безопасны, если больной получает ингаляции кислорода (то есть не испытывает гипоксии) [205]. Сочетанное назначение диуретиков (вследствие гипокалиемии) [204] и ГКС (которые увеличивают чувствительность и общее число β -адренорецепторов) [69] может также повышать риск НЛР β_2 -агонистов.

В этом плане интересно обратиться к результатам исследования применения высоких доз β_2 -агонистов при гипоксии [98]. У больных, получавших Сальбутамол, в этом состоянии не отмечалось изменения среднего числа сердечных сокращений или продолжительности интервала QTc на ЭКГ. Не было зафиксировано и гипокалиемии. Но после ингаляций Сальбутамола общее периферическое сопротивление снижалось на 30% по сравнению с исходным. У больных, без гипоксии ингаляция аналогичной дозы приводила к снижению общего периферического сопротивления только на 18% (сама по себе гипоксия у больных, не получавших Сальбутамол, приводила к более скромному снижению периферического сопротивления – 24%).

Развитие толерантности к β_2 -агонистам вызывало опасения у некоторых врачей с самого начала внедрения длительно действующих препаратов в медицинскую практику. Исследования

эффектов β_2 -агонистов длительного действия дали противоречивые сведения по этому вопросу. Так, ряд исследований показывают, что степень десенситизации и down-регуляции у отдельных β_2 -адреностимуляторов может существенно отличаться. Например, десенситизация и снижение ответа на повторные ингаляции короткодействующих β -агонистов после регулярного (2 недели) назначения Сальметерола существенно более выражены, чем после аналогичного по продолжительности курса Формотерола [319]. С другой стороны имеются данные, позволяющие утверждать, что длительное применение этих препаратов не сопровождается повышением частоты или тяжести приступов [240]. С другой стороны, по данным мета-анализа (19 исследований у 33 826 больных), применение длительно действующих β_2 -адреностимуляторов может приводить к увеличению риска обострений БА, требующих госпитализации в стационар (отношение шансов 2,6 [1,6-4,3]), угрожающих жизни больного (1,8 [1,1-2,9]), и в целом, к увеличению смертности от БА (отношение шансов 3,5 [1,3-9,3]) [280]. В исследованиях у детей выявлено развитие частичной толерантности к длительно действующим β_2 -агонистам в тех случаях, когда эти препараты применялись для поддерживающей терапии [82]. Это подтверждает правильность закрепленного в GINA подхода, согласно которому β_2 -агонисты длительного действия не должны назначаться в виде монотерапии (то есть без ИГКС) (**уровень доказательности А**) [145]. Одновременное применение глюкокортикостероидов предотвращает процессы десенситизации и down-регуляции β -адренорецепторов даже при регулярном использовании β -агонистов [77].

Выдвигалась гипотеза о том, что регулярное применение β_2 -агонистов может приводить к ухудшению течения БА и «маскировать» симптомы ухудшения. Однако эта точка зрения никогда не была убедительно доказана [222, 328].

Из-за высокой частоты летальных исходов в группе больных, получавших Сальметерол, было досрочно приостановлено крупное многоцентровое исследование этого препарата Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART). В это исследование, продолжительностью в 28 недель было включено более 26 000 больных [159].

Оказалось, что применение Сальметерола существенно увеличивает риск летальных исходов, связанных с БА и другими заболеваниями бронхолегочной системы, а так же риск угрожающих жизни больных событий, таких как интубация и проведение искусственной вентиляции легких. Как показало исследование SMART, на каждые 943 назначения Сальметерола приходился один случай летального исхода или возникновения угрожающего жизни больного состояния.

Члены специального комитета (Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee) при FDA США считают полученные в ходе исследования SMART данные требуют пересмотра вопроса о безопасности всех длительно-действующих β_2 -адреностимуляторов. В результате довольно продолжительных консультаций 18 ноября 2005 г. FDA официально призвал врачей обратить внимание на то, что применение «некоторых длительно-действующих бронходилататоров связано с возможным увеличением риска ухудшения одышки (бронхоспазм) у некоторых пациентов...», а 2 марта 2006 г. FDA утвердила соответствующие аннотации для Сальметерола (Серевент, фирмы *GlaxoSmithKline*) и комбинированного препарата – Адваир (у нас в стране зарегистрирован под названием Серетид, фирмы *GlaxoSmithKline*).

Данные клинических исследований Формотерола, напротив, не выявили увеличение смертности у больных, принимавших этот препарат в ходе клинических исследований. Смертность среди 5907 больных, принимавших Формотерол, составляет лишь 0,02% (на 1610 лет наблюдения) и таким образом, не отличается от средних показателей смертности среди больных бронхиальной астмой (0,019%; 2003 г.) [245]. Средняя частота фатальных нежелательных реакций, рапорты о которых были включены в FDA AERS database (Adverse Event Reporting System), при приеме Сальметерола оказалась существенно выше, чем при

использовании Формотерола: 2,48 и 1,05 на 100 000 больных, получавших препарат в год, соответственно.

Таким образом, вопрос о безопасности применения β_2 -агонистов остается открытым. В нашей стране с традиционно высокой долей применения препаратов этой группы, по-видимому, необходимо проведение соответствующих исследований и более строгий контроль со стороны врачей над применением у больных β_2 -адреностимуляторов.

Холинолитики

Холинолитики были первыми бронхолитиками, использованными для лечения БА (около 100 лет назад). Они действуют на мускариновые холинергические рецепторы, снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов и блокируют нейрогенный бронхоспазм, вызванный вдыхаемыми раздражителями. Все существующие средства этой группы являются неселективными антагонистами M_1 , M_2 и M_3 -подтипов рецепторов. Взаимодействие с M_1 - и M_3 -подвидами холинорецепторов сопровождается расширением бронхов, хотя этот эффект у холинолитиков значительно слабее, чем у β_2 -агонистов. Блокада M_2 -холинорецепторов, напротив, тормозит выброс ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и, тем самым, уменьшает бронхолитическую активность M -холинолитиков. В опытах *in vitro* избирательная блокада M_2 -холинорецепторов способна снижать парасимпатическую иннервацию бронхов на 20% [157]. Тиотропиум – холинолитик нового поколения – также является неселективным блокатором всех трех подвидов рецепторов. Однако при этом, в отличие от других холинолитиков, тиотропиум блокирует M_1 - и M_3 -подвидами холинорецепторов намного более продолжительно, чем M_2 -холинорецепторы ($T_{1/2}$ связи с M_1 -, M_2 - и M_3 -холинорецепторами у Тиотропиума составляет 14,6; 3,6 и 34,7 ч соответственно [125]).

В целом препараты этой группы более эффективны у больных ХОБЛ. Например, в одном из исследований [310] назначение больным БА Фенотерола вызывало средний прирост ОФВ₁ 618 мл, в то время как ингаляции Окситропиума приводили к значительно меньшему (482 мл) улучшению показателей спирометрии. Обратная картина наблюдалась у больных ХОБЛ, у которых прирост ОФВ₁ после ингаляций Фенотерола и Окситропиума составлял 221 мл и 235 мл, соответственно.

На российском фармацевтическом рынке ингаляционные холинолитики представлены в основном Ипратропиумом бромидом (Атровент, *Boehringer Ingelheim*) и комбинированным препаратом – Ипратропиум/Фенотерол (Беродуал, *Boehringer Ingelheim*). Эти лекарственные средства отличаются средней продолжительностью действия (6-8 ч), в то время как новый препарат Тиотропиум (Спирива, *Boehringer Ingelheim*) действует более 24 ч и предназначен для однократного приема [126].

Ипратропиум бромид, как показали исследования, не дает дополнительных преимуществ для лечения БА стабильного течения. Его применение, по-видимому, должно быть ограничено теми больными, у которых БА сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (**уровень доказательности С**). В то же время, при обострениях БА (особенно у больных с тяжелыми обострениями), как показывают данные мета-анализа [106], назначение Ипратропиум бромид в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия оказывает аддитивное действие в отношении бронхолитического эффекта (**уровень доказательности А**). Более того, многократное назначение Ипратропиума у больных с обострением БА существенно снижает риск госпитализации больного (**уровень доказательности В**). Использование Ипратропиума позволяет избежать одной госпитализации на каждые 12 пролеченных больных [95% доверительный интервал: 8-22]. Если же рассматривать больных только с тяжелой БА, то этот показатель окажется еще выше: пролечив 7 [95% доверительный интервал: 8-22] таких

пациентов Ипратропиумом удается предотвратить 1 госпитализацию (для сравнения – раннее применение ГКС позволяет избежать 1 госпитализации на каждые 8 больных).

Комбинация β_2 -агонистов с Ипратропиум бромидом не только обеспечивает лучшее бронхолитическое действие, чем каждый из препаратов по отдельности (**уровень доказательности В**) и уменьшает риск госпитализации в стационар при обострениях БА (**уровень доказательности А**), но и более эффективна, чем применение Теофиллина [202]. Наличие комбинированных средств, включающих в свой состав холинолитик и β_2 -агонист (Беродуал), позволяет увеличить эффективность терапии обострений БА, кроме того, использование комбинированного препарата проще и дешевле, чем применение его компонентов по отдельности.

Место Тиотропиума в терапии БА еще предстоит уточнить. Однако данные небольших рандомизированных исследований показывают, что этот препарат эффективен в качестве средства второго ряда при терапии больных в стабильном состоянии (**уровень доказательности В**) [246, 247]. Так, например, в исследовании *Noveck R. с соавторами* [246] у 204 больных бронхиальной астмой применение различных доз Тиотропиума (от 4,5 мкг до 36 мкг в сутки) в течение 3-х нед. вызывало значимое улучшение спирометрических показателей в течение всего периода исследования (при этом абсолютные значения ОФВ₁ увеличивались на 254 мл – 250 мл) и сокращение потребности в Сальбутамоле. Имеются данные о том, что Тиотропиум способен значимо снижать уровень неспецифической гиперреактивности у больных БА [311].

В РФ применение М-холинолитиков для терапии БА достаточно распространено. Хотя на долю Ипратропиума бромида приходится только 0,7% от общего объема назначений, фиксированную комбинацию – Ипратропиум/Фенотерол (Беродуал, *Boehringer Ingelheim*) применяют в качестве средства для купирования симптомов около 35% больных.

Метилксантины

Метилксантины используются для лечения БА уже 50 лет. Из препаратов этой группы в РФ чаще всего применяется Аминофиллин (многочисленные генерические препараты для внутривенного введения под названием *Эуфиллин*) и препараты *Теофиллина*, в целом на долю этих средств в РФ приходится 9,9% от общего объема назначений лекарственных средств больным БА в амбулаторных условиях.

Когда-то Теофиллин был средством первой линии терапии БА, но в последние два десятилетия с появлением более эффективных и безопасных средств этот препарат стал рассматриваться как средство второго ряда. Основные недостатки Теофиллина – отсутствие достаточного противовоспалительного действия, проблемы при выборе эффективных доз (требуется мониторинг концентрации препарата в крови) и высокий риск системных нежелательных реакций.

Эффективность длительного лечения Теофиллином в виде пролонгированных форм для приема внутрь (в плане улучшения функции дыхания и уменьшения выраженности симптомов БА), была доказана во многих исследованиях (**уровень доказательности А**). Этот препарат можно применять для базовой терапии БА, но не в качестве препаратов первого ряда (**уровень доказательности А**) [145]. В частности, пролонгированные препараты Теофиллина могут оказаться полезными у больных, с ночными приступами БА, возникающими, несмотря на прием иГКС. При этом дозу Теофиллина рекомендуется повышать постепенно, путем титрации (**уровень доказательности С**) [105]. Теофиллин может выступать в качестве дополнительного бронхолитического средства у больных с тяжелым течением БА [145]. В ходе клинических исследований также была доказана эффективность низких доз Теофиллина как у детей, так и у взрослых, что позволяет рекомендовать этот препарат при умеренном течении БА в дополнение к иГКС (**уровень доказательности В**).

Теофиллин существенно уступает по эффективности β_2 -агонистам длительного действия (**уровень доказательности А**), однако обходится значительно дешевле [145]. Препараты Теофиллина для приема внутрь не должны, вопреки распространенной в нашей стране практике, применяться для купирования приступов БА (за исключением редчайших случаев, когда больные не могут использовать ингаляционные препараты [332]), так как бронхорасширяющий эффект Теофиллина, как и других ксантинов, выражен слабее, чем у β_2 -агонистов, и развивается медленнее (**уровень доказательности А**).

Аминофиллин (эуфиллин) предназначен для внутривенного введения и состоит из Теофиллина и этилендиамина (на долю последнего приходится около 20% массы лекарственного вещества, что необходимо учитывать при расчетах дозировок). Аминофиллин может применяться для купирования приступов БА, хотя начало его бронхолитического действия отмечается значительно позднее, чем у β_2 -агонистов (**уровень доказательности А**). Из-за высокого риска передозировки и/или развития нежелательных реакций некоторые эксперты рекомендуют не назначать Аминофиллин в первые 4 часа после госпитализации больного в стационар, и лишь при неэффективности других бронхолитиков использовать его для лечения тяжелых обострений БА (**уровень доказательности А**) [105]. Новая редакция GINA, 2006 г. [332] так же не поддерживает назначение Аминофиллина в первый час госпитализации, и рекомендует применять этот препарат только при отсутствии ответа на терапию ГКС и β_2 -агонистами в течение первого часа терапии в стационаре.

Механизм действия. Бронхолитическое действие Теофиллина имеет четкий дозозависимый характер (**уровень доказательности А**) и не реализуется при концентрации препарата в крови ниже 10 мг/л. Однако благодаря тому, что Теофиллин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы 3, 4 и 5 типов, его влияние на организм больного не ограничивается расширением просвета бронхов. Так, даже при применении в низких дозах (концентрация в крови <10 мг/л), этот препарат вызывает:

- усиление выведения слизи;
- торможение секреции медиаторов воспаления тучными клетками, эозинофилами и макрофагами;
- уменьшает количество Т-лимфоцитов в зоне воспаления;
- стимулирует синтез IL-10, обладающего противовоспалительным эффектом;
- увеличивает секрецию катехоламинов;
- снижает проницаемость сосудов (противоотечное действие);
- уменьшает давление в малом круге кровообращения;
- увеличивает фракцию выброса правого желудочка;
- улучшает сократительную способность диафрагмы;
- стимулирует дыхательный центр.

Однако все вышеперечисленные механизмы действия Теофиллина не имеют самостоятельного значения для терапии БА.

Нежелательные лекарственные реакции.

Пероральное и внутривенное введение метилксантинов вызывает у больных системные побочные эффекты при концентрации Теофиллина в крови >20 мг/л. Скорость метаболизма Теофиллина в печени крайне вариабельна и может существенно изменяться в зависимости от возраста, температуры тела, наличия хронической почечной и сердечной недостаточности, а также у курильщиков. Кроме того, Теофиллин метаболизируют цитохромы трех различных подвидов (СYP 1A2, СYP 2E1 и СYP 3A4). Поэтому большое число лекарственных средств, индукторов и ингибиторов микросомального окисления (например, макролиды, циметидин,

ципрофлоксацин, рифампицин, интерферон и многие другие) существенно (иногда в 2-2,5 раза) способны изменять концентрацию препарата в крови. Все это создает предпосылки для развития нежелательных лекарственных реакций.

К числу нежелательных эффектов Теофиллина относятся: тахикардия, аритмии, тремор, тошнота и рвота, диспептические расстройства, а у больных эпилепсией – эпилептические припадки.

Необходимым, но не всегда достаточным средством для безопасной терапии Теофиллином является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) концентрации препарата в крови. В нашей стране такой мониторинг получил распространения лишь в нескольких клиниках.

Использование лекарственных форм Теофиллина с длительным высвобождением активного компонента, а именно они наиболее распространены на российском фармацевтическом рынке, также позволяет несколько снизить колебания концентрации препарата в крови, характерные для обычных лекарственных форм.

Препараты с противовоспалительным действием

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды – самые эффективные средства базовой терапии бронхиальной астмы (**уровень доказательности А**). Кроме того, это практически единственная группа лекарственных средств, применение которой тормозит процессы ремоделирования бронхов (**уровень доказательности А**). Улучшение контроля за течением БА и снижение смертности от БА, которые наблюдались в последнее десятилетие, произошло главным образом за счет широкого применения этих препаратов [75].

В большом числе репрезентативных исследований была подтверждена способность ГКС улучшать показатели функции дыхания, уменьшать выраженность симптомов БА, снижать уровень неспецифической гиперреактивности, устранять воспалительные изменения бронхов и повышать качество жизни больных (**уровень доказательности А**) [75].

Обзор результатов эпидемиологических исследований показал, что в 8 исследованиях, не зависящих друг от друга, регулярный ингаляционный прием иГКС уменьшал риск госпитализаций по поводу обострений БА на 80% [301]. Сведения о связи применения кортикостероидов со снижением смертности от БА не столь четкие, но подтверждаются недавно полученными данными [301].

Механизм действия.

Все кортикостероиды оказывают терапевтическое действие, связываясь с внутриклеточными ГКС-рецепторами. ГКС тормозят транскрипцию генов, кодирующих воспалительные белки, в частности интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), TNF- γ , GM-CSF и белок RANTES. Снижение уровня провоспалительных цитокинов приводит к уменьшению количества эозинофилов, тучных клеток (ГКС, ингибируя синтез IL-5, вызывают апоптоз этих клеток) и Т-лимфоцитов (блокируют активацию и дифференцировку этих клеток) в дыхательных путях. Эти препараты уменьшают проницаемость эндотелия сосудов, снижают секрецию бронхиальной слизи, тормозят процессы ремоделирования бронхов. Кроме того, кортикостероиды усиливают транскрипцию генов, ответственных за синтез β_2 -адренорецепторов, тем самым, усиливая лечебный эффект β_2 -агонистов.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что кортикостероиды способствуют восстановлению поврежденного эпителия. В частности, у больных, получающих кортикостероиды, через несколько месяцев лечения увеличивается количество клеток цилиарного эпителия.

Фармакодинамика.

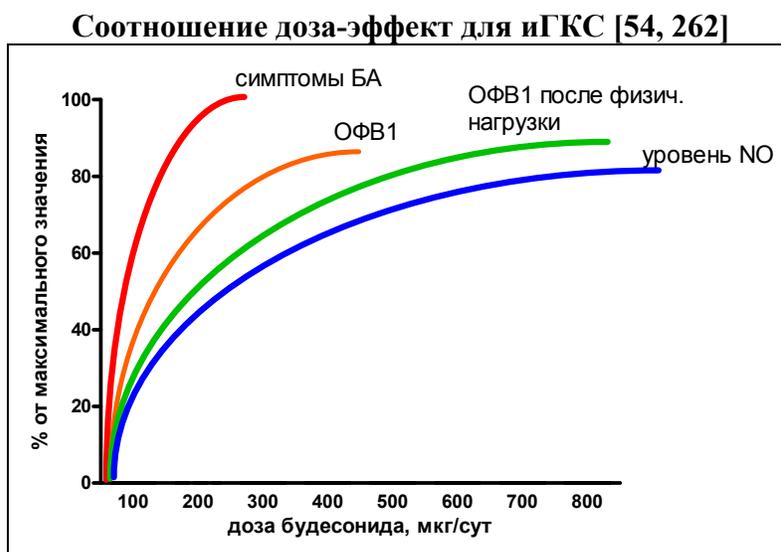
В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что активность ингаляционных кортикостероидов уменьшается в ряду → Флутиказон пропионат (Фликсотид компании *GlaxoSmithKline*) → Будесонид (Пульмикорт компании *AstraZeneca*) → Беклометазон дипропионат (Беклотид компании *GlaxoSmithKline*). Однако исследователи отмечают, что активность препаратов *in vitro* может неточно отражать их клиническую эффективность. Степень ответа больного на применение ГКС определяется:

- тяжестью течения БА, уровнем воспаления и ремоделирования дыхательных путей;
- формой доставки (дозированный ингалятор, порошковый ингалятор и т.д.);
- способностью больного адекватно выполнять ингаляции и степенью комплаентности.

Различия в активности препаратов требует введения понятия об эквивалентных дозах. Считается, что все иГКС в эквивалентных дозах одинаково эффективны (**уровень доказательности А**). Ингаляционные ГКС более эффективны, чем ГКС, назначаемые внутрь по альтернирующей схеме [145]. При применении иГКС 4 раза в сутки их эффективность несколько выше, чем при назначении дважды в сутки (**уровень доказательности А**) [75].

Влияние ГКС на течение и проявления заболевания имеет дозозависимый характер (**уровень доказательности А**) [75]. Но при этом дозы иГКС, обеспечивающие адекватный контроль за симптомами, значительно меньше тех доз, которые необходимы для достижения нормальных показателей спирометрии или устранения биомаркеров воспаления (рис. 23). Эффекты иГКС развиваются постепенно – через 24-48 ч после первого приема, а для достижения клинически значимого действия может потребоваться несколько недель. Полностью, положительное влияние этих препаратов на течение БА может быть реализовано только спустя несколько месяцев после начала терапии [75].

Рис. 23



Принято считать, что контроль за течением БА может быть достигнут значительно быстрее при применении более высоких доз (**уровень доказательности А**) [72]. Однако, дозозависимое действие иГКС носит нелинейный характер, поэтому даже значительное увеличение доз иГКС не сопровождается соразмерным увеличением эффективности лечения. Так, например, в исследовании ОРТИМА назначение Будесонида в дозе 200 мкг больным, которые ранее не использовали иГКС позволило снизить риск первого тяжелого обострения БА на 60% [249].

Однако, для пациентов, уже получавших иГКС (особенно в высоких дозах), дальнейшее увеличение доз дает менее ощутимый эффект: так в другом исследовании Будесонида у более тяжелых больных (FACET) увеличение дозы препарата в 4 раза (с 200 до 800 мкг/сут.) позволило снизить риск первого тяжелого обострения лишь на 50% [259].

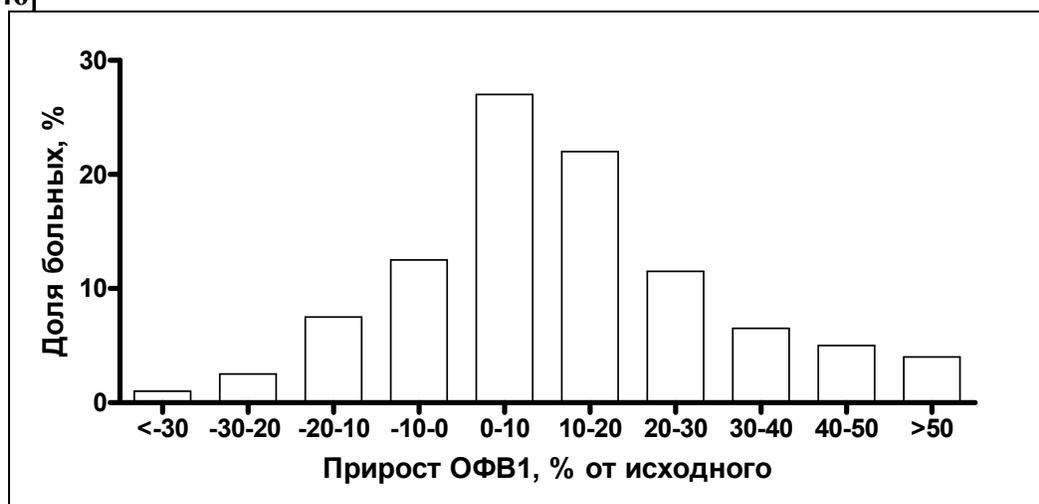
Еще более скромные результаты демонстрируют данные мета-анализа шести исследований Будесонида с участием 1 435 больных с умеренной и тяжелой БА [218]. Оказалось, что больные, получающие Будесонид в дозе 200-400 мкг имеют 80%, а больные, использующие препарат в дозе 300-600 мкг – 90% от тех клинических преимуществ, которые дает назначение Будесонида суточной дозе 1600 мкг. Более того, оказалось, что терапия Будесонидом была наиболее эффективной у больных, применявших препарата в суточной дозе 1000 мкг.

Сказанное представляется справедливым по отношению к любым иГКС. Например, мета-анализ семи исследований, в ходе которых 2431 больной получали различные дозы Флутиказона не выявил статистических отличий в клинических результатах терапии при сравнении доз в 200 и 500 мкг/сут., 500 и 1000 мкг/сут., а также при сравнении дозы в 200 мкг/сут. с дозами >500 мкг/сут. Средний прирост величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) при повышении дозы Флутиказона с 200 до >500 мкг/сут. составлял всего 0,07 на 1 л [20,01-0,14]. [217] Кохрейновский обзор, в который было включено 43 исследования Флутиказона (всего 8913 пациентов) показал, что при повышении дозы препарата со 100 мкг/сут. до 400-500 мкг/сут. у больных отмечается дополнительный прирост ПСВ 8 л/мин [1,0-15,0], но при дальнейшем сравнении (800-1000 против 400-500 мкг/сут.) дополнительный прирост составляет всего 0,16 л/мин [6,95-6,63], что является статистически недостоверным. Кроме того, взаимосвязь между дозой и эффектом Флутиказона не прослеживается при оценке симптомов и частоты применения бронхолитиков короткого действия, хотя такая взаимосвязь имеется в случае риска развития нежелательных лекарственных реакций (осиплость голоса и кандидоз полости рта) [48].

Мета-анализ (общее число больных 2323) нескольких исследований Флутиказона [344] позволил определить средние дозы этого препарата, обеспечивающие максимальный лечебный эффект для больных БА. Оказалось, что оптимальные значения ОФВ1 обеспечиваются при назначении Флутиказона в средней дозе 568 мкг/сут., оптимальные значения ПСВ – при средней дозе 500 мкг/сут, а минимальная потребность в ингаляциях бронхолитиков – при дозе 560 мкг/сут. Для Будесонида аналогичные дозы равнялись 1084, 881 и 965 мкг/сут. соответственно [218]. Дальнейшее увеличение доз иГКС не обеспечивает прогресса в терапии БА но увеличивает риск нежелательных лекарственных реакция [345]. Значительное число больных в принципе не отвечает на терапию иГКС, но в реальной практике именно у таких больные дозы иГКС неоднократно повышают в надежде получить ответ на применение этих препаратов (рис. 24).

Сказанное представляется справедливым по отношению к любым иГКС. Например, мета-анализ семи исследований, в ходе которых 2431 больной получали различные дозы Флутиказона не выявил статистических отличий в клинических результатах терапии при сравнении доз в 200 и 500 мкг/сут., 500 и 1000 мкг/сут., а также при сравнении дозы в 200 мкг/сут. с дозами >500 мкг/сут. Средний прирост величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) при повышении дозы Флутиказона с 200 до >500 мкг/сут. составлял всего 0,07 на 1 л [20,01-0,14]. [217] Кохрейновский обзор, в который было включено 43 исследования Флутиказона (всего 8913 пациентов) показал, что при повышении дозы препарата со 100 мкг/сут. до 400-500 мкг/сут. у больных отмечается дополнительный прирост ПСВ 8 л/мин [1,0-15,0], но при дальнейшем сравнении (800-1000 против 400-500 мкг/сут.) дополнительный прирост составляет всего 0,16 л/мин [6,95-6,63], что является статистически недостоверным. Кроме того, взаимосвязь между дозой и эффектом Флутиказона не прослеживается при оценке симптомов и частоты применения бронхолитиков короткого действия, хотя такая взаимосвязь имеется в случае риска развития нежелательных лекарственных реакций (осиплость голоса и кандидоз полости рта) [48].

Ответ на назначение иГКС в одинаковой дозе у 895 больных БА спустя 12 нед. лечения [346]



Процитированные исследования показывают, что монотерапия иГКС может быть оправдана лишь у больных с нетяжелым течением БА. Во всех остальных случаях единственной альтернативой является комбинированная базисная терапия, в частности, назначение наряду с иГКС длительно действующих β_2 -агонистов, антагонистов лейкотриенов или препаратов Теофиллина. Такая комбинированная терапия позволяет увеличить эффективность терапии БА, не прибегая к значительному, но малоэффективному увеличению доз иГКС. При отсутствии адекватного контроля за течением заболевания добавление к ингаляционным ГКС лекарственных средств других групп следует предпочитать увеличению доз ГКС (**уровень доказательности А**) [145]. В тоже время, иГКС в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые НЛР и обладают хорошим отношением риск/польза (**уровень доказательности А**).

Больные с очень тяжелым течением БА, требующие постоянного приема ГКС внутрь, должны наряду с этим получать иГКС (**уровень доказательности А**) [105], для того чтобы минимизировать дозу ГКС, назначаемую перорально. Для длительной терапии пероральными ГКС следует назначать препараты с минимальной минералокортикоидной активностью (**уровень доказательности А**), такие как Преднизолон и Метилпреднизолон (однократно утром каждый день или через день) [145].

При обострениях БА доказана необходимость коротких курсов ГКС внутрь (**уровень доказательности D**). Это предотвращает дальнейшее прогрессирование обострения, снижает необходимость госпитализации больных и позволяет быстро купировать острое воспаление в дыхательных путях. Начало эффекта ГКС при приеме внутрь у больных с обострением БА наблюдается через 4-6 ч (в среднем – через 24 ч) [274].

Для лечения обострений БА предпочтительно пероральное назначение ГКС, которое столь же эффективно, как и лечение гидрокортизоном внутривенно (**уровень доказательности А**). Мета-анализ показал, что дозы системных ГКС от 60 до 80 мг (в пересчете на Метилпреднизолон) или от 300 до 400 мг гидрокортизона в день являются адекватными для госпитализированных пациентов. Вероятно, адекватными являются даже более низкие дозы, порядка 40 мг Метилпреднизолона или 200 мг Гидрокортизона (**уровень доказательности В**) [174]. Не имеется убедительных данных относительно необходимой продолжительности приема ГКС у больных с обострением БА, хотя 10-14-дневные курсы у взрослых и 3-5-дневные курсы у детей принято рассматривать в качестве адекватных (**уровень доказательности D**) [145].

Когда симптомы обострения исчезают, а показатели функции дыхания приближаются к исходным (до начала обострения), ГКС можно отменить или снизить их дозу при условии, что больной будет получать иГКС. Не было получено доказательств преимуществ постепенного снижения доз ГКС для приема внутрь (**уровень доказательности В**) [105].

Проведенные исследования подтверждают точку зрения, согласно которой ГКС внутрь должны применяться при всех, кроме самых легких, обострениях БА (**уровень доказательности А**).

Одно из исследований показало, что при острой астме назначение β_2 -агонистов в комбинации с иГКС является более эффективной, чем назначение только β_2 -агонистов (**уровень доказательности В**). Пациенты, получавшие в стационаре как пероральные, так и ингаляционные ГКС имели более низкий риск рецидивов (**уровень доказательности В**) [278].

В последнее время появились данные, позволяющие считать 4-кратное увеличение доз иГКС при обострении БА столь же эффективным, как и короткий курс ГКС для приема внутрь (**уровень доказательности А**) [347]. Соответствующие рекомендации нашли отражение в новой редакции GINA (2006 г.) [332].

Нежелательные лекарственные реакции.

Системные нежелательные реакции иГКС могут быть обусловлены всасыванием препарата в кровь, в ткани легкого и абсорбцией этих средств из полости рта и глотки (а также заглатывание части препарата со слюной). Кроме того, существуют местные нежелательные эффекты в виде кандидоза полости рта и осиплости голоса. Эффективной мерой профилактики этих местных реакций является применение спейсера и полоскание рта после каждой ингаляции (**уровень доказательности А**) [145].

Риск и выраженность НЛР увеличиваются с увеличением дозы и продолжительности лечения. Особенно остро встает вопрос о безопасности иГКС у детей. В частности, предметом постоянной дискуссии является задержка роста у детей, принимавших иГКС (**уровень доказательности А**) [306]. Эта проблема особенно трудна для решения, так как результаты немногочисленных клинических исследований, в которых изучался этот вопрос, колеблются от слабого замедления роста в течение первого года лечения [112] до отсутствия долгосрочного влияния на рост во взрослом состоянии [50]. С другой стороны, определение соотношения «риск/выгода» для детей особенно важно, поскольку ранее начало применения кортикостероидов может препятствовать процессам ремоделирования бронхов. Для большинства детей, получающих малые дозы кортикостероидов, эти препараты относительно безопасны. Однако FDA рекомендует при применении кортикостероидов каждые 3-6 мес. контролировать рост детей с помощью какого-либо чувствительного прибора (например, ростомера).

Другие возможные нежелательные эффекты кортикостероидов включают:

- снижение костной плотности только у взрослых (высокие дозы, годы лечения) (**уровень доказательности С**);
- катаракта (пожилые) (**уровень доказательности С**);
- глаукома (**уровень доказательности D**);
- капиллярнопатии и истончение кожи (**уровень доказательности В**) [306].

Последняя редакция GINA, 2006 г. уделяет большое внимание нарушению минерального обмена костей у больных, получающих иГКС. Эксперты GINA полагают, что всем больным, получающим ГКС показано проведение рентгенографии позвоночника для диагностики остеопороза и компрессионных переломов в том случае, если:

- пациент принимает ГКС внутрь в дозе более 7,5 мг и дольше 6 мес.;
- у женщин в менопаузе при приеме ГКС внутрь в дозе более 5 мг дольше 3 мес.;
- и у всех больных БА с историей переломов костей в анамнезе.

Остеоденситометрия показана для:

- женщин в менопаузе, получающих иГКС >2000 мкг в пересчете на БДП;
- любых больных, которым часто назначались ГКС внутрь.

Повторение исследования должны проводиться 1 раз в 2 года у больных без остеопороза и 1 раз в год у больных остеопорозом.

Фиксированные комбинации иГКС и β_2 -агонистов длительного действия в составе одного ингалятора

Исследования последних лет показали, что β_2 -агонисты длительного действия, наряду с иГКС, также обладают определенным противовоспалительным действием. При этом иГКС и β -агонисты по спектру противовоспалительной активности дополняют друг друга. Эти препараты у больных БА воздействуют на разные звенья каскада воспалительных реакций (см. табл. 18). Вместе с тем они способны к взаимодействию на фармакодинамическом уровне. Так ГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов [79], с другой стороны, как было установлено в 1999 г., β -агонисты способны активизировать ГКС-рецепторы по лиганд-независимому механизму [129]. В исследовании *Pang L. с соавт* [255] было установлено, что ГКС и β -агонисты могут выступать в качестве синергистов, ингибируя синтез IL-8 (в гладкомышечных клетках IL-8 синтезируется под воздействием TNF- α) и эотоксина. *Anenden V. с соавт.* в 1998 г. обнаружили другой пример взаимодействия между иГКС и β -агонисты: оказалось, что Сальметерол *in vivo* облегчает апоптоз эозинофилов, индуцированный Флутиказоном [60].

Комбинированная терапия способна значительно улучшить функцию дыхания, уменьшить число ночных симптомов, снизить потребность в β_2 -агонистах короткого действия и число обострений (**уровень доказательности А**) [24, 33, 38]. Несколько исследований показали, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии как низкими, так и высокими дозами иГКС у пациентов с недостаточным контролем за симптомами заболевания способствует большему увеличению функции дыхания и уменьшению выраженности симптомов, чем увеличение дозы ГКС в 2 раза (**уровень доказательности А**) [287]. В последние годы появились комбинированные ЛС, эффективность которых в некоторых случаях более выражена, чем при применении ГКС и β_2 -агонистов по отдельности (**уровень доказательности В**). Кроме того, комбинированные ЛС обеспечивают лучшую приверженность к лечению и менее дороги, чем два препарата отдельно [105].

Безопасность фиксированной комбинации Будесонид/Формотерол была достаточно обоснована в ходе клинических исследований [276, 277], в том числе и у детей [307]. Вместе с тем, новые сведения о повышении смертности среди больных, получавших Сальметерол не позволяют сделать аналогичные заключения для другого комбинированного препарата – Серетид.

Таблица 18

Местные (по отношению к дыхательным путям) эффекты иГКС и β -агонистов длительного действия [71, 74]

Эффекты препаратов	ГКС	β -агонисты
Уменьшение транскрипции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF- α , GM-CSF, MIP-1, SCF); NO-синтетазы, циклооксигеназы, фосфолипазы A ₂ , эндотелина-1, NK ₁ -рецепторов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1)	++	
Увеличение транскрипции β_2 -адренорецепторов	+	-
Увеличение транскрипции антагонистов IL-1 рецепторов и эндопептидазы	+	-
Апоптоз эозинофилов (и снижение их количества)	+++	+(?)
Снижение количества тучных клеток	+	-
Уменьшение проницаемости эндотелия сосудов	+	++
Уменьшение секреции бронхиальных желез	+	-
Уменьшение бронхиальной гиперреактивности	++	-
Бронходилатация	-	+++
Стабилизация тучных клеток, снижение продукции гистамина, уменьшение тканевой и плазменной концентраций гистамина	-	++
Уменьшение высвобождения цитокинов Т-лимфоцитами	-	+
Увеличение мукоцилиарного клиренса	-	+
Уменьшение ионного транспорта и (возможно) уменьшение синтеза медиаторов и секреция ингибирующих факторов в клетках эпителия бронхов	-	+
Уменьшение синтеза нейропептидов в афферентных нервных окончаниях	-	+

Сальметерол/Флутиказон. Компания *GlaxoSmithKline* выпускает комбинированный препарат Серетид, который включает в себя β_2 -агонист Сальметерол и противовоспалительный кортикостероид Флутиказон.

Формотерол/будесонид. Компания *AstraZeneca* внедрила в РФ препарат Симбикорт – комбинацию, содержащую бронходилататор (β_2 -агонист Формотерол) и кортикостероид (Будесонид), применяемую из порошкового ингалятора Турбухалер.

Антагонисты лейкотриенов

Антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов 1-го типа (Зафирлукаст, Монтелукаст) блокирует индуцированный лейкотриенами спазм гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают проницаемость сосудов, снижают секрецию слизи, нормализуют мукоцилиарный транспорт, замедляют хемотаксис эозинофилов. Эти препараты также снижает бронхиальную гиперреактивность и оказывают противовоспалительное действие [51].

Хотя ингибиторы синтеза лейкотриенов – препараты более широкого спектра действия, поскольку тормозят активность как ЛТВ₄, так и цистеинил-ЛТ, они не более эффективны, чем антагонисты рецепторов цистеинил-ЛТ. На отечественном рынке ингибиторы синтеза лейкотриенов не представлены.

Эффективность ингибиторов лейкотриенов, как показали клинические исследования, имеет переменный характер и проявляется в меньшей степени, чем у иГКС в низких дозах (**уровень доказательности А**). В то же время эти препараты можно применять в качестве дополнительных лечебных средств у больных с умеренным и тяжелым течением БА. Ингибиторы лейкотриенов способны улучшить контроль за течением БА на фоне приема как низких, так и высоких доз ингаляционных ГКС (**уровень доказательности А**), однако в этом качестве ингибиторы лейкотриенов менее эффективны, чем β_2 -агонисты длительного действия (**уровень доказательности А**). Применение ингибиторов лейкотриенов может дать хорошие результаты у части больных с аспириновой БА (**уровень доказательности С**) [145].

Зарегистрированный в нашей стране Зафирлукаст (Аколат, *AstraZeneca*) является антагонистом рецепторов LTD₄. В показаниях для применения препарата было добавлено предупреждение о возможности повышения уровня печеночных ферментов и развития синдрома Чурга-Штрауса – аутоиммунного заболевания, характеризующегося гиперэозинофилией, васкулитом (воспалением кровеносных сосудов) и гранулематозом (воспалительным поражением лимфатических узлов). Зафирлукаст принимают перорально по 20 мг 2 раза в день, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что более высокие дозы могут быть более эффективны. Долгосрочные исследования показали его безопасность и эффективность. Например, в исследовании с участием 443 больных Зафирлукаст был безопасен, хорошо переносился больными и характеризовался стабильным эффектом, ослаблением симптомов БА и хорошим соблюдением больными назначенного лечения [153].

В отличие от Зафирлукаста Монтелукаст (Сингуляр, *MSD*) разрешен к применению у детей с 6-летнего возраста и назначается лишь 1 раз в день.

На долю антилейкотриеновых препаратов приходится значительная часть рынка противоастматических препаратов в США, однако в нашей стране эти средства незаслуженно не пользуются популярностью среди врачей.

Кромолины

Кромолин-натрий и Недокромил-натрий имеют разную химическую структуру, но оба являются стабилизаторами мембран тучных клеток. При длительном применении 4 раза в день они улучшают течение атопической бронхиальной астмы и астмы физического усилия. Эффективность этих ЛС примерно одинакова (**уровень доказательности А**). Эти ЛС также способны уменьшать степень неспецифической гиперреактивности, однако в меньшей степени, чем ингаляционные ГКС (**уровень доказательности А**). Поскольку эти препараты плохо проникают через слизистые оболочки, в системном кровотоке их высокие концентрации не создаются, а уровень нежелательных реакций минимален. С другой стороны, лечебная ценность этих средств также невелика, они значительно уступают по эффективности иГКС, а для развития их эффектов требуется длительное время. Кромогликат натрия и Недокромил могут быть альтернативой низким дозам ингаляционных ГКС у детей младше 12 лет (**уровень доказательности А**) [145].

Моноклональные антитела к IgE

Омализумаб (Ксолиар, *Novartis*) представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела, избирательно блокирующие важнейший медиатор аллергических реакций – IgE. В июне 2003 г. Омализумаб был одобрен FDA для лечения аллергической астмы от среднетяжелой до тяжелой степени у пациентов, невосприимчивых к действию ингаляционных кортикостероидов. В 2007 г. мы ожидаем регистрацию этого лекарства и в РФ. Препарат доказал свою эффективность при терапии тяжелой БА в целом ряде крупных клинических исследований (назначался в сочетании с иГКС) [348, 349, 350, 351, 352]. Последняя редакция GINA, 2006 г. [332] рекомендует применение этого препарата в тех случаях, когда контроль над атопической БА не достигается применением высоких доз иГКС или ГКС для приема внутрь (**уровень доказательности А**).

СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Наиболее предпочтительным способом доставки лекарственных средств у больных БА являются ингаляции. Ингаляционный путь имеет целый ряд преимуществ по сравнению с инъекциями и назначением препаратов внутрь:

- эффект быстродействующих препаратов (β_2 -агонисты) развивается немедленно – уже спустя секунды после ингаляции, благодаря созданию высокой локальной концентрации препарата в дыхательных путях (**уровень доказательности А**) [257];
- более высокая концентрация препарата в бронхах усиливает действие большинства противоастматических препаратов;
- снижается риск развития системных нежелательных эффектов (**уровень доказательности А**) [290].

С другой стороны, ингаляционный путь введения не свободен от недостатков:

- требуется применение специальных устройств, в ряде случаев сложных в обращении и дорогих;
- количество препарата, поступающего в легкие, варьиabelно и зависит от ряда факторов:
 - *степени бронхообструкции* – бронхообструкция, сопровождающаяся снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 200 л/мин, существенно снижает количество препарата, поступающего в дистальные бронхи (**уровень доказательности В**) [202];
 - *правильности выполнения ингаляции* – те или иные погрешности в технике ингаляции отмечаются примерно у 30% пациентов, использующих дозированные аэрозоли [353];
 - *применяемого ингалятора* – различия в количестве препарата, поступающего в легкие, существенно отличается при использовании различных ингаляторов (**уровень доказательности А**) [270].
- требуется обучение больного технике ингаляций (**уровень доказательности А**) [332];
- особые технические трудности при проведении ингаляционной терапии возникают у детей, пожилых и больных с нарушением памяти и интеллекта.

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы (ПИ) и небулайзеры являются распространенными системами доставки, причем 68-80% всех систем доставки приходится на ДАИ. В зависимости от используемого механизма более или менее значительная доля ингалируемого препарата сталкивается с языком или задней стенкой глотки (частицы размером 5-10 мкм осаждаются в ротоглотке, гортани и трахее). Эта часть препарата заглатывается (если пациент не прополаскивает полость рта после ингаляции) и далее частично или полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Определенная часть из проглоченного инактивируется в процессе первого прохождения через печень. И только фракция, не подвергшаяся инаktivации, будет способствовать возникновению системных эффектов.

Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). Классический ДАИ содержит: лекарственную субстанцию в виде суспензии и пропеллент, в качестве которого чаще всего использовался хлорфторуглерод (ХФУ или СFC) – фреон. В последние годы, в связи с запретами на использования фреоновых аэрозолей рядом стран, производители заменяют фреон другими веществами (тетрафторэтан) [305]. Наряду с лекарственным веществом и пропеллентом в ДАИ, содержащих хлорфторуглерод, обычно используются стабилизаторы (олеиновая кислота, сорбитан-моноолеат (Splan 80), сорбитан триолеат (Splan 85) и фосфатидил лецитин холин), концентрация которых составляет около 0,1%, но иногда и выше 2%. Схема традиционного ДАИ представлена на рис. 25.

Традиционный дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) под давлением в схематическом разрезе



ДАИ состоит из резервуара, содержащего суспензию лекарственного вещества, дозирующего клапана, высвобождающего определенное количество препарата, и распылителя, соединенного с основой дозирующего клапана. Главной функцией дозирующего клапана (рис. 26) является обеспечение высвобождения определенного количества жидкой фазы, в которой содержится препарат. При нажатии на клапан очередная доза высвобождается из канистры с препаратом под давлением жидких пропеллентов (рис. 26 б). Затем препарат проходит сквозь отверстие основы клапана и выделяется через отверстие распылителя (рис. 26 в).

Рис. 26

Клапан одной из разновидностей ДАИ



Преимуществами использования ДАИ являются:

- портативность;
- низкая стоимость;
- быстрота выполнения ингаляции;
- эта форма доставки привычна для большинства больных БА.

Недостатки:

- начальная скорость аэрозоля очень высока, поэтому существенная часть препарата осаждается на задней стенке глотки (около 80%);
- препарат, содержащий в своем составе пропеллент на основе фреона, попадая на поверхность дыхательных путей, вызывает чувство холода, что может индуцировать рефлекторный бронхоспазм;
- у части больных возникают трудности при синхронизации вдоха с моментом активации ингалятора. Ошибки при проведении ингаляций встречаются у 30% больных. ДАИ нельзя применять у детей и лиц с нарушением памяти, интеллекта или неврологическими расстройствами;
- тяжелая бронхообструкция, которая сопровождается увеличением частоты дыхания и ортопноэ, затрудняет адекватное для ДАИ проведение дыхательного маневра (**уровень доказательности А**);
- аэрозоль ДАИ негомогенна по размеру своих частиц. В то время как частицы диаметром 2-5 мкм успешно осаждаются в дыхательных путях, более мелкие частицы легко покидают легкие с выдыхаемым воздухом, а частицы крупнее 5 мкм осаждаются в полости рта, откуда могут заглатываться или непосредственно абсорбироваться в кровь, вызывая нежелательные местные и системные эффекты [354];
- больной не может точно определить сколько аэрозоля еще остается в ингаляторе.

Техника ингаляций. Большинство исследователей считают, что оптимальные условия для поступления препарата в бронхи при использовании ДАИ создаются при медленном (около 30 л/мин) и глубоком вдохе с последующей 10-секундной задержкой дыхания (**уровень доказательности В**). Более быстрая ингаляция представляется менее эффективной, так же как ингаляция без задержки вдоха. В первом случае большее количество препарата откладывается в глотке, а во втором случае определенная доля лекарственного вещества теряется с выдыхаемым воздухом [238]. Временной интервал между последовательными ингаляциями бронхолитиков продолжает обсуждаться. Хотя часто рекомендуется 1-2-минутный промежуток между отдельными ингаляциями, некоторые эксперты считают, что при использовании бронхолитиков этот интервал должен быть увеличен до 10-20 мин (**уровень доказательности С**). При этом препарат во время второй ингаляции будет проникать в более дистальные участки бронхиального дерева за счет того, что более проксимальные бронхи успели расшириться под влиянием первой дозы [161].

Бесфреоновые ингаляторы. Более 40 лет в состав ДАИ в качестве пропеллента входит фреон. В связи с тем, что хлорфторуглероды вносят вклад в истощение озонового слоя атмосферы, в 1987 г. Монреальским протоколом утверждено соглашение, запрещающее производство и потребление хлорфторуглеродов. Этот закон вошел в действие в пределах Европейского союза с 1 января 1995 г. Результатом стала замена пропеллента в составе ДАИ на нефторхлоруглеродсодержащие. В ответ на Монреальский протокол были созданы гидрофторалканы. Достоинством бесфреоновых ДАИ является создание низкоскоростного «облака» аэрозоля, что приводит к значительно меньшей депозиции препарата в ротоглотке и меньшему риску развития эффекта холодного фреона (температура «облака» – около 3°C) [203]. Бесфреоновые ДАИ лишены таких недостатков классических ДАИ, как потеря дозы при последовательных активациях ингалятора, «феномен остатка»; они могут функционировать даже при низких температурах окружающей среды [180].

Безопасность ДАИ. В ответ на ингаляцию β_2 -агонистов или ингаляционных стероидов, проведенную посредством ДАИ, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма [242]. Сообщается, что у 4,4% больных ингаляции вызывают уменьшение ОФВ₁ на 10% [327].

Парадоксальный бронхоспазм был отмечен также при использовании в виде ДАИ плацебо, но не возникал при ингаляциях β_2 -агонистов через порошковый ингалятор или небулайзер [284]. Причины парадоксального бронхоспазма окончательно не установлены, кроме того, широкое распространение порошковых ингаляторов сделала эту тему менее привлекательной для исследований. Среди возможных причин этого явления назывались:

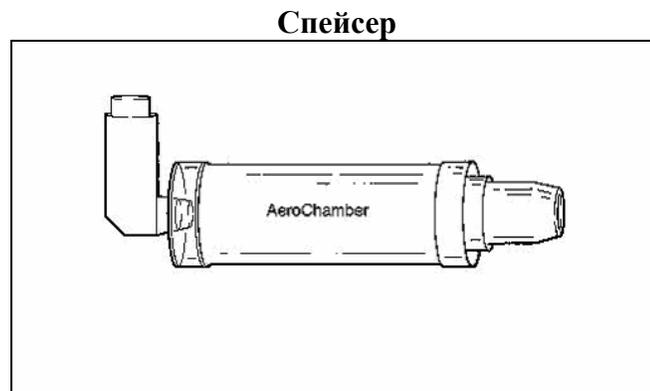
- эффект охлаждения при вдыхании фреона;
- провокация неспецифической гиперреактивности [325];
- возможное действие стабилизаторов, алкоголя, содержащегося в ингаляторе или стереоизомеров бронхолитиков [147].

Спейсер

Спейсер представляет собой камеру различной формы (объем от 100 мл до 0,75-1 л), заполняемую аэрозолем. Таким образом, больной вдыхает аэрозоль не из ДАИ, а из полости спейсера (рис. 27). Использование спейсера позволяет устранить многие недостатки ДАИ (**уровень доказательности А**):

- в полости спейсера активно осаждаются крупные частицы аэрозоля, благодаря чему снижается абсорбция препаратов в кровь и уменьшается выраженность местных (ротоглотка) и системных нежелательных реакций (**уровень доказательности А**);
- техника ингаляций проще, чем при использовании ДАИ;
- у больных с тяжелой бронхообструкцией доля препарата, достигающего легких, а следовательно и эффективность лечения, при использовании спейсера значительно выше, чем при применении ДАИ (**уровень доказательности А**) [107];
- ингаляции при помощи спейсера могут применяться у детей (используется спейсер с носоротовой маской), стариков, больных с неврологическими расстройствами (**уровень доказательности В**) [145];
- спейсер может аккумулировать несколько доз препарата, например, при тяжелых приступах удушья больной может принять одновременно до 5-7 доз Сальбутамола через спейсер [80].

Рис. 27



К недостаткам спейсера можно отнести его большие размеры, что создает неудобства при использовании. Спейсеры небольшого объема (кондукторы) не способны аккумулировать аэрозоль, поэтому их применение ограничено ингаляциями иГКС (при прохождении через такой спейсер в нем осаждаются наиболее крупные частицы аэрозоля). Для лечения тяжелых приступов БА следует использовать спейсеры объемом не менее 0,75 л (у взрослых) (**уровень доказательности В**) [80].

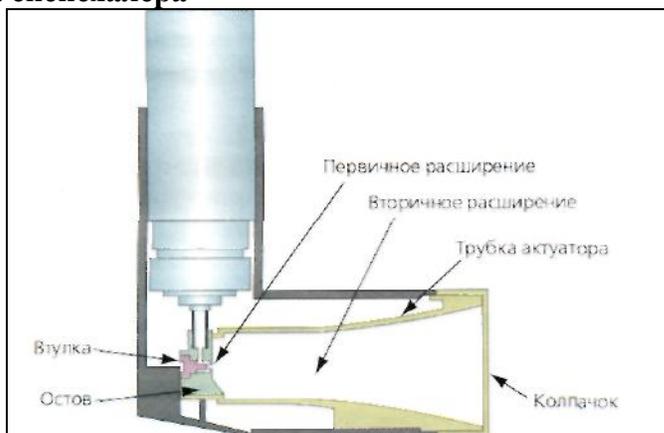
Представителем современного спейсера с улучшенными характеристиками является Jet-система. Устройство состоит из двух полипропиленовых полусфер, которые формируют круглую камеру около 10 см в диаметре, имеющую насадку-диффузор и загубник. При нажатии на баллончик с лекарством в камере образуется вихревой поток, благодаря чему крупные частицы лучше оседают на стенках камеры и не попадают на слизистую рта. Под действием силы вращения происходит испарение газа-пропеллента, а мелкие частицы лекарства удерживаются во взвешенном состоянии, что облегчает их проникновение в нижние отделы респираторного тракта.

Мета-анализ множества рандомизированных исследований у больных с обострениями БА различной тяжести показал, что применение ДАИ в сочетании со спейсером не менее эффективно, чем ингаляции бронхолитиков через небулайзер (**уровень доказательности А**) [80, 107].

Спейсхалер является одной из разновидностей ДАИ (рис. 28). Благодаря прохождению препарата через втулку и наличию трубки актуатора замедляется скорость высвобождаемой дозы, тем самым увеличивается количество респирабельных частиц. Сведения о клиническом применении спейсхалера ограничены, имеются данные о его использовании в педиатрической практике.

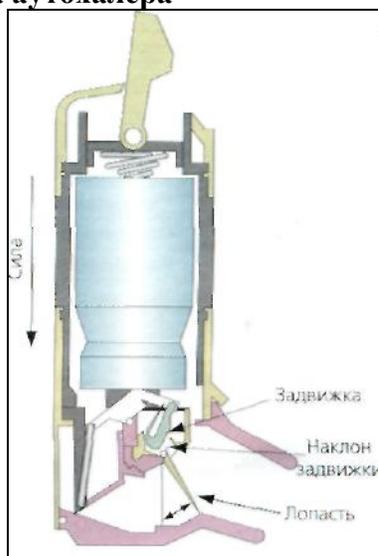
Рис. 28

Схема спейсхалера



Аутохалер относится к ингаляторам, которые активируются дыханием. Во время вдоха канистра с аэрозолем приходит в движение, опускается, активизируя тем самым дозирующее устройство и высвобождая определенную порцию препарата (рис. 29). Стрелкой на рисунке показано направление движения лопасти и задвижки. Рычаг в верхней части механизма, приведенный в вертикальное положение, сдвигает таким образом пружину. При ингаляции лопасть движется, позволяя сжатой пружине вытолкнуть отмеренную дозу вниз и приводить в движение клапан.

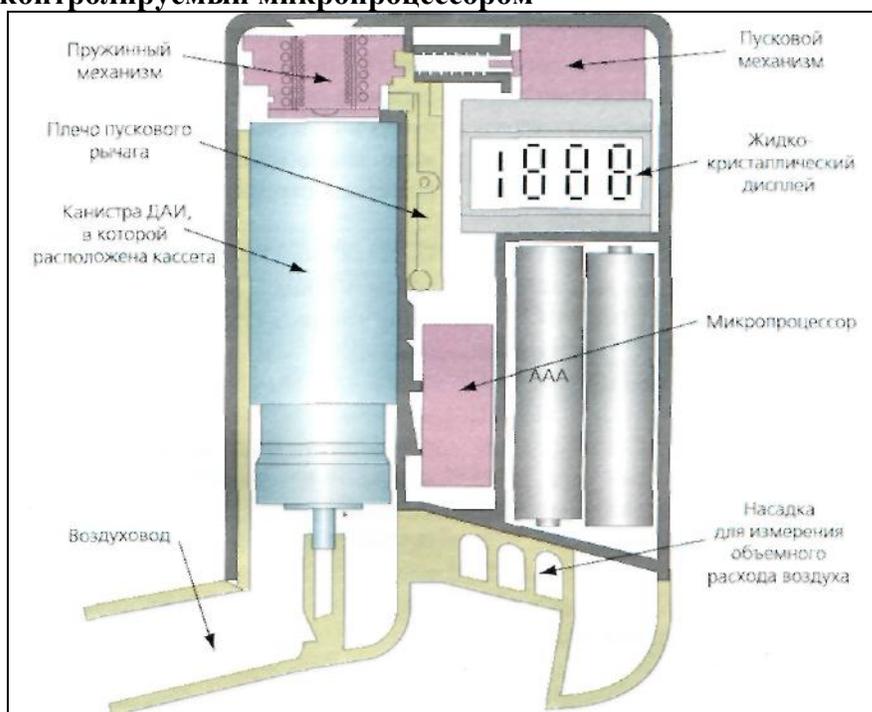
Схема аутохалера



Существуют ДАИ, контролируемые микропроцессором (рис. 30). Так называемый Smart Mist механизм обеспечивает активизацию ДАИ по заранее заданной программе. Система анализирует количество вдыхаемого воздуха и автоматически активизирует ДАИ в тот момент, когда достигается необходимая скорость потока. Скорость вдоха измеряется перед ингаляцией, во время и после нее, может быть записана в памяти компьютера и выведена на жидкокристаллический дисплей.

Рис. 30

ДАИ, контролируемый микропроцессором



Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). В настоящее время существует множество разновидностей порошковых ингаляторов: Aerolizer (*Novartis*), Clickhaler (*ML Laboratories PLC*), Diskhaler (*GlaxoSmithKline*), Diskus/Accuhaler (*GlaxoSmithKline*), Easyhaler (*Orion Farnos*), Novolizer (*Asta Medica*), Pulvinal (*Chiesi*), Rotahaler (*GlaxoSmithKline*), Spinhaler (*Aventis*), Spiros (*Dura Pharmaceuticals*), Taifun (*Leiras*), Turbuhaler (*AstraZeneca*) (рис. 31).

Существует следующая классификация ДПИ [23]:

1. *однодозовые капсульные ДПИ*, в которых препарат находится в желатиновых капсулах и помещается в ингалятор непосредственно перед использованием (спинхалер, циклохалер), либо в блистерах по 4-8 разовых доз (дискхалер, ротахалер);
2. *мультидозовые ДПИ резервуарного типа* – весь препарат содержится в резервуаре ингалятора (турбохалер, циклохалер, изихалер);
3. *мультидозовые блистерные* – препарат (обычно 60 разовых доз) содержится в блистерах внутри ингалятора и не требует перезарядки (мультидиск или дискус).

Частицы сухого вещества ДПИ аэродинамически более стабильны, чем аэрозоль. Они попадают в легкие под действием естественного потока воздуха, возникающего при вдохе. ДПИ не требует использования пропеллента, а частицы препарата в процессе ингаляции не меняют своего размера и формы, что обеспечивает их лучшее поступление в легкие до 40% (табл. 19).

Первые модели ДПИ (капсульные) были сложны в эксплуатации (замена блистеров, очистка ингалятора от остатков порошка, необходимость не изменять положение ингалятора во время вдоха – не наклонять его и т.п.). Эти недостатки практически полностью устранены в более поздних моделях.

Преимущества ДПИ:

- лучшая доставка препарата в легкие;
- не требуют координации вдоха;
- нет эффекта охлаждения при вдыхании препарата;
- не вызывают рефлекторного бронхоспазма (кроме тех случаев, когда применяются слишком крупные частицы порошка);
- по своей эффективности ДПИ не уступают аэрозольным ингаляторам (**уровень доказательности А**) [145].

К недостаткам этих ингаляторов можно отнести:

- невозможность использования у детей и очень пожилых лиц;
- необходимость значительного инспираторного усилия для генерации аэрозоля (требуемая скорость воздушного потока при вдохе для большинства ингаляторов более 60 л/мин). При низкой скорости вдоха (больные с тяжелой бронхообструкцией, ослабленные больные) отмечается существенное снижение количества препарата, поступающего в легкие и снижение эффективности ингаляций. Кроме того, так как ДПИ нельзя применять со спейсером, у больных (особенно при низкой скорости вдоха) увеличивается доля препарата, абсорбирующегося в полости рта;
- высокая стоимость, в ряде стран превосходящая стоимость ДАИ в 5-6 раз небулайзеров [30].

Некоторые виды ДПИ

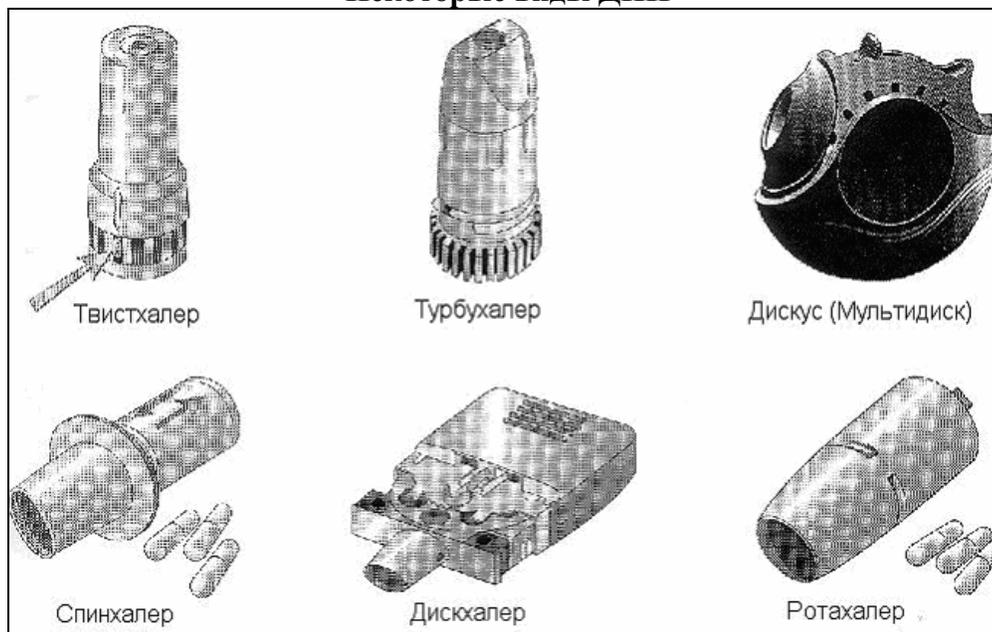


Таблица 19

Легочная депозиция различных препаратов после ингаляции с помощью ДПИ

Ингалятор	Препарат	Скорость ингаляции, л/мин	Легочная депозиция, %	Примечания
Aerolizer	Формотерол	Нормальная	27,0	ЗД** (n = 12)
Clickhaler	Беклометазон	35,0-63,0	31,0	ЗД (n = 10)
Diskhaler	Сальбутамол	Нормальная	12,4	ЗД (n = 10)
Diskus	Флутиказон	Нормальная	12,6	ЗД (n = 13)
Easyhaler	Сальбутамол	58,0	28,9	ЗД (n = 8)
Novolizer	Будесонид	54,0	20,0	ЗД (n = 13)
Pulvinal	Сальбутамол	28,0	11,7	ЗД (n = 10)
Rotahaler	Сальбутамол	77,0	3,4	ЗД (n = 11)
Spiros	Сальбутамол	17,3	21,0	ЗД (n = 5)
Taifun	Будесонид	Низкая	29,6*	(n = 10)***
Turbuhaler	Будесонид	52,0	32,0	ЗД (n = 24)

Примечание. * – При сцинтиграфии; ** – здоровые добровольцы; *** – исследование проведено у больных.

Несмотря на ряд достоинств, ДПИ не стали общепризнанной альтернативой ДАИ: в настоящее время им отдают предпочтение не более 15% больных БА (большинство из них – жители скандинавских стран); в нашей стране ДПИ еще менее популярны: их применяют всего около 4% больных БА.

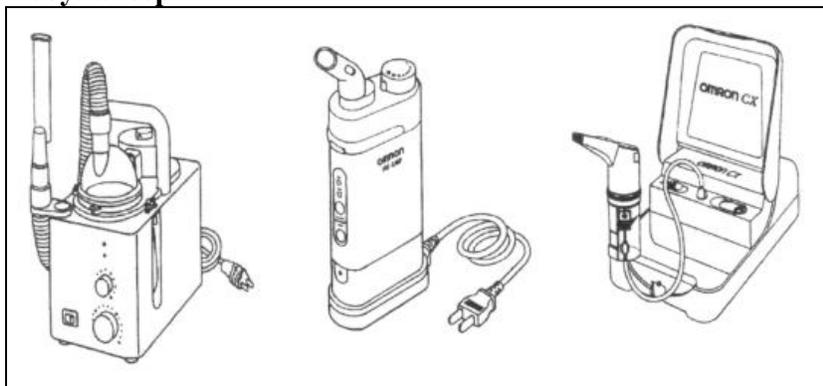
Небулайзеры. Распространенные в РФ ультразвуковые небулайзеры, как правило, создают аэрозоль с размером частиц намного больше 5 мкм, что делает их непригодными для терапии БА. Более оптимальными для терапии БА являются струйные небулайзеры, в которых аэрозоль создается воздушным потоком (**уровень доказательности В**) [250].

Различают три основных типа струйных небулайзеров (рис. 33).

- **Конвекционный (обычный) небулайзер** является наиболее распространенным типом систем доставки. Он производит аэрозоль с постоянной скоростью. Аэрозоль поступает в дыхательные пути только во время вдоха, а во время выдоха выходит во внешнюю среду, то есть происходит потеря большей его части (55-70%). Благодаря многочисленным потерям аэрозоля при использовании небулайзеров дозы лекарственных средств при небулайзерной терапии должны быть значительно выше, чем при использовании ДАИ, например для Сальбутамола 2500 и 200 мкг соответственно [270].
- **Небулайзеры, активируемые вдохом**, также продуцируют аэрозоль постоянно на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха, таким образом, количество вдыхаемого препарата повышается, а потери препарата снижаются. Подобные небулайзеры, по сравнению с обычными устройствами, позволяют вдвое увеличить количество препарата, поступающего в легкие (до 19%) [1].
- **Небулайзеры, синхронизированные с дыханием** (дозиметрические небулайзеры), производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Это обеспечивается при помощи электронных сенсоров потока давления. Основное достоинство этого небулайзера – снижение потери препарата во время выдоха.

Рис. 33

Небулайзеры



Последние два вида небулайзера не нашли широкого распространения и обходятся дороже обычных.

К положительным особенностям небулайзеров следует отнести следующие моменты:

- небулайзеры можно использовать у всех больных, независимо от возраста и ментального статуса (**уровень доказательности А**), в том числе при сниженном уровне сознания и у больных на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); в последнем случае небулайзер интегрируется в дыхательный контур аппарата ИВЛ;
- небулайзеры сохраняют свою эффективность в тех случаях, когда применение других ингаляционных систем малоперспективно (**уровень доказательности А**), например, у больных с очень низкой величиной ПСВ (<30 л/мин) или у тех пациентов, которые не могут задержать дыхание дольше 4 с (**уровень доказательности В**) [265];
- небулайзеры не требуют участия больного в процессе ингаляции (координация вдоха, задержка дыхания и т.п.);
- у больных с тяжелой бронхообструкцией использование небулайзера позволяет сочетать проведение ингаляций с вдыханием кислорода, что увеличивает безопасность лечения (**уровень доказательности В**) [202];
- длительное время ингаляции теоретически создают предпосылки для увеличения эффективности бронхолитиков: следующие «порции» препарата проникают глубже через

bronхи, которые расширились под действием предыдущих «порций». Существуют специальные небулайзеры, рассчитанные на длительную ингаляцию бронхолитиков (Сальбутамол 7,5 мг/час; Ипратропиум бромид 1,0 мг/час). В ряде исследований было показано, что непрерывная (в течение 1 ч и дольше) ингаляция через небулайзер у больных с тяжелой бронхообструкцией более эффективна, чем ряд коротких ингаляций (суммарная доза бронхолитика при этом была одинаковой) (**уровень доказательности В**) [201, 271].

Вместе с тем, небулайзерная терапия не лишена недостатков. В частности, небулайзеры сравнительно дорого обходятся лечебным учреждениям. Эффективность ДАИ со спейсером и небулайзера у больных с обострением БА одинаковая (**уровень доказательности А**) [107, 167]. В то же время первый вариант лечения (то есть применение ДАИ) позволяет отделению скорой помощи в крупном госпитале сэкономить несколько тысяч долларов в год [213]. Небулайзеры могут играть роль в передаче госпитальной инфекции. Большинство применяемых в отечественных лечебных учреждениях приборов разрабатывались как средства *индивидуального применения*, поэтому часто возникают трудности с их адекватной дезинфекцией после каждого применения.

В отличие от ДАИ, небулайзер нельзя применять на улице и т.п. Они требуют регулярного технического обслуживания.

Отношение доли препарата, поступающего в легкие к доле лекарства, поступающего в системный кровоток при использовании небулайзеров, хуже, чем у многих других видов ингаляторов. В одном из исследований было показано, что системная концентрация Сальбутамола после ингаляции через небулайзер была выше, чем концентрация этого препарата при внутривенном введении (**уровень доказательности С**) [304]. В другом исследовании уровень концентрации после ингаляции оказался ниже, чем после инфузии, но уровень в обоих случаях был примерно сопоставим [279], с другой стороны, некоторые эксперты считают, что высокая эффективность небулайзеров у больных с тяжелыми обострениями БА объясняется как раз высокими системными концентрациями бронхолитиков [202]. При использовании небулайзера количество препарата, достигающего легких, обычно составляет только 5-20% от установленной условной дозы, находящейся в небулайзере [223]. Кроме этого, различные модели небулайзеров, встречающиеся на рынке, значительно отличаются по техническим характеристиками и уровню доставки препарата в легкие. Этот аспект использования небулайзеров наиболее трудно поддается проверке [207].

Недостатки небулайзеров главным образом вызваны сочетанием трех факторов:

- во-первых, остаточный объем (обычно после окончания ингаляции в приборе остается около 1 мл раствора) является достаточно большим при стандартном объеме наполнения небулайзера 2-3 мл. Из-за того, что испарение раствора протекает неравномерно, оставшаяся в резервуаре часть раствора приобретает высокую концентрацию. Таким образом, оставшийся 1 мл раствора может содержать 20-30% и более от дозы препарата [122]. Ситуация усугубляется при использовании небулайзеров, в которых часть аэрозоля теряется в момент выдоха больного [121];
- во-вторых, значительная часть образующегося аэрозоля теряется при выдохе и распространяется в помещении, что создает риск для здоровья окружающих;
- третий фактор, способствующий неэффективности традиционных небулайзеров – это неоднородный размер аэрозольных частиц. Отложение наиболее крупных частиц аэрозоля в полости рта и глотки при использовании небулайзера невозможно компенсировать применением спейсера (как это делается при использовании ДАИ).

Требования к «идеальному» небулайзеру:

1. минимальный остаточный объем препарата (<0,5 мл);
2. доставка аэрозоля только во время вдоха;
3. отсутствие нежелательных потерь на выброс препарата в окружающую среду;
4. однородный по размеру характер частиц аэрозоля;
5. небольшие размеры аппарата, портативность;
6. бесшумный в работе.

Преимущества и недостатки аэрозольгенераторов. Следует отметить, что перечисленные недостатки не имеют принципиального значения и не мешают рассматривать небулайзер в качестве наиболее удобного и эффективного средства доставки у детей, пожилых и пациентов БА, находящихся в состоянии обострения. Сравнение различных типов аэрозольгенераторов приводится в табл. 20.

Таблица 20

Преимущества и недостатки различных типов аэрозольгенераторов [30]

Преимущества	Недостатки
<i>Дозированный аэрозольный ингалятор</i>	
Портативность. Быстрая техника ингаляции. Не требуется заправки лекарственного средства в процессе использования. Низкая стоимость.	Необходимость четкой координации медленного вдоха и актуации ингалятора. Cold freon effect. Сложности при проведении высокодозовой бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа). Высокая орофарингеальная депозиция препарата.
<i>Дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер</i>	
Не требуется координации медленного вдоха и актуации ДАИ, что облегчает возможность применения у детей и лиц пожилого возраста. Уменьшается орофарингеальная депозиция препарата (на 80%). Увеличивается объем респираторной фракции препарата (до 20%). Уменьшается раздражающее действие холодной струи аэрозоля (cold freon effect). Низкая стоимость.	Громоздкость ряда устройств (для улучшения качества ингаляции желательно использовать спейсер объемом не менее 750 мл). Возможность поломки клапанов.
<i>Jet-система</i>	
Не требуется координации медленного вдоха и актуации ДАИ. Уменьшается орофарингеальная депозиция препарата (на 80%). Увеличивается объем респираторной фракции препарата (до 22%). Портативность. Низкая стоимость.	Отсутствие счетчика доз.
<i>Дозированный порошковый ингалятор</i>	
Не требуется координации вдоха и актуации ингалятора. Отсутствует пропеллент. Увеличивается объем респираторной фракции препарата до 32% в сравнении с 15-20% при использовании ДАИ.	Для генерации аэрозоля требуется высокий инспираторный поток (> 30 л/мин). Депозиция части препарата на слизистой оболочке ротоглотки. Сложности при проведении высокодозовой бронхолитической терапии (купирование тяжелого астматического приступа). Необходимость знакомства с устройством и принципом действия ингалятора. Высокая стоимость.
<i>Небулайзеры</i>	
Отсутствие необходимости координации движений и вдоха. Возможность проведения высокодозовой бронхолитической терапии при тяжелом астматическом приступе. Генерация относительно однородных высокодисперсных частиц аэрозоля. Возможность включения в контур подачи кислорода или искусственной вентиляции. Отсутствие пропеллента и лактозы.	Недостаточно портативные, громоздкие, шумные. Необходим постоянный источник питания. Требуется специальное обучение пациента или родственников работе с прибором. Значительная продолжительность ингаляции (3-5 минут). Возможность микробной контаминации аппаратуры. Высокая стоимость.

Новые средства доставки аэрозолей

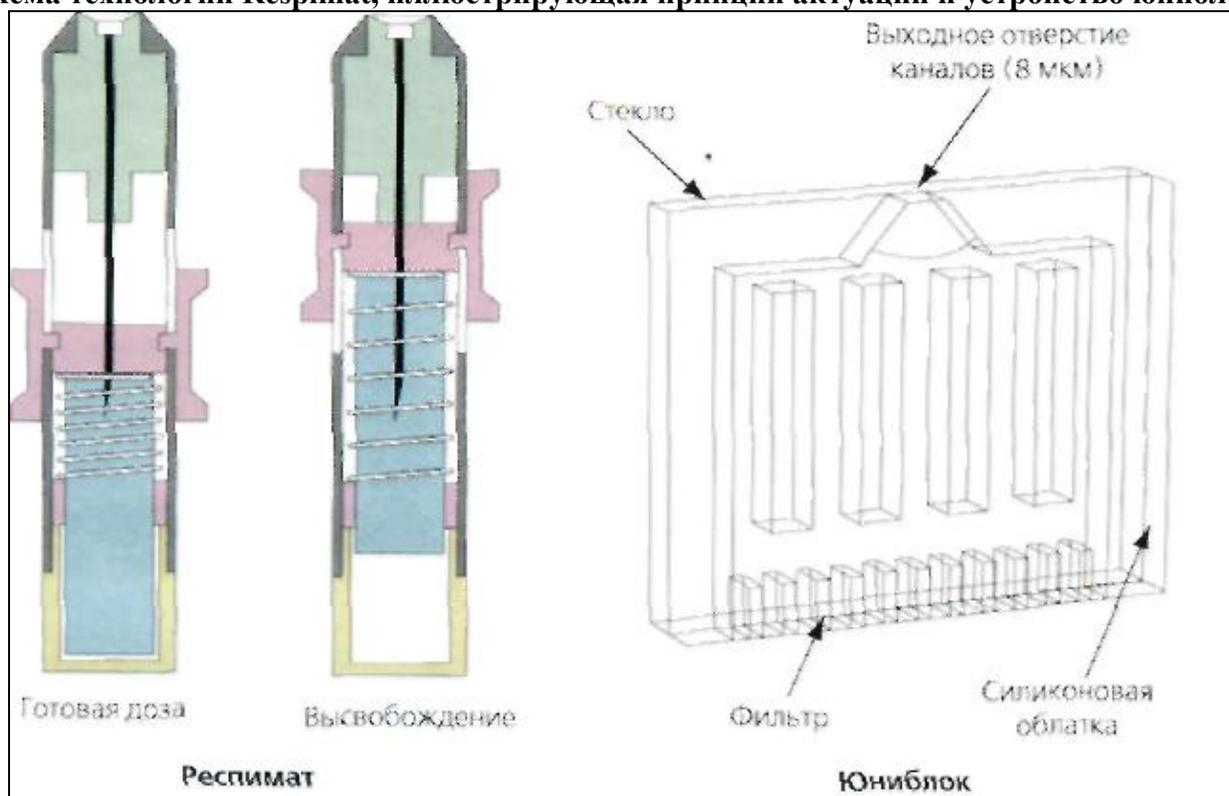
Респимат (Respimat) относится к новому поколению аэрозольных ингаляторов и близкий по принципу действия к небулайзеру. Он представляет собой мультидозовый ингалятор с ручным управлением. Способен преобразовывать водные растворы в аэрозоли для ингаляций и отличается от традиционного небулайзера по ряду особенностей дизайна, в первую очередь тем, что является однофазной пневматической системой. Не содержит пропеллента. Одна доза соответствует 15 мкл раствора. Малый объем при этом сочетается с высокой концентрацией препарата в растворе.

Прибор готовится к работе поворотом его верхней части на 180° и нажатием на пружину. После этого доза препарата направляется из картриджа в дозирующую систему. Актуация прибора осуществляется нажатием на кнопку, при котором высвобождается пружина. Раствор проникает через выходное отверстие каналов размером 8 мкм, превращаясь в полидисперсный аэрозоль. Во избежание загрязнения Респимат содержит два фильтра и силиконовый юниблок (рис. 34).

Легочная депозиция аэрозоля при использовании Респимат достигает 45%, а орофарингеальная депозиция колеблется от 26 до 54%.

Рис. 34

Схема технологии Респимат, иллюстрирующая принцип актуации и устройство юниблока



Выбор средств доставки

На выбор средств доставки влияют такие факторы, как:

- способность больного правильно использовать ту или иную ингаляционную систему (возраст больного, его ментальный статус и общее состояние);
- уровень бронхообструкции;
- стоимость ингалятора;
- ожидания больного и его привычки.

Существует алгоритм подбора больному адекватного средства доставки (**уровень доказательности С**), предложенный канадскими специалистами и адаптированный к условиям страховой медицины со значительной долей государства в оплате страховых взносов [105]. Согласно этому алгоритму, первоначально больным астмой следует назначать лекарственные средства в виде ДАИ. Если при употреблении дозированных ингаляторов у больного возникают трудности, следует дополнительно применять спейсер большого объема (объем >0,75 л). Если же и при применении дозированного ингалятора со спейсером больной не справляется с техникой ингаляций или не может применять их в течение всего дня, то ему показано назначение препарата в виде порошкового ингалятора наиболее дешевой модели или дозированного аэрозольного ингалятора «легкое дыхание».

МЕДИЦИНСКАЯ ПРАКТИКА

Рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы. Наиболее авторитетным международным руководством, регламентирующим диагностику и лечение БА, является совместный документ ВОЗ и Национального института заболеваний сердца, легких и крови США (NHBLI) «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA)». В настоящее время на русском языке доступна редакция этого документа 2002 г., на положения которой ориентируются в своей деятельности 95% врачей поликлинического звена [10, 145]. Последняя на сегодняшний день редакция этого документа вышла в свет 13 ноября 2006 г. [332].

В основе рекомендаций GINA лежит *комплексная организация медицинской помощи больным БА* (первичная профилактика – вторичная профилактика (устранение аллергенов и провоцирующих факторов) – медикаментозное лечение – обучение больных) и *ступенчатый (или поэтапный) подход* (рекомендации различаются в зависимости от тяжести течения заболевания).

Появление GINA стало стимулом для создания многих аналогичных национальных руководств, в том числе и в нашей стране [34, 312]. В отчете 1999 г. *Creer T.L. с соавт.* рассмотрели различные опубликованные рекомендации по диагностике и лечению БА и изучили степень их выполнения [118]. По мнению этих авторов, широкое внедрение этих рекомендаций врачами и пациентами зависит главным образом от того, как они воспримут сдвиг основного внимания с острых симптомов к хроническому, длительному воспалительному процессу в дыхательных путях больного, а также от усиления участия самих больных в поддержании собственного здоровья.

Сегодня, в большинстве развитых стран принципы лечения БА может в определенной мере отличаться от рекомендаций GINA. Во всех крупных европейских странах: США, Канаде и Австралии – были выработаны индивидуализированные подходы к лечению, основанные на множестве возможностей лечения каждого типа БА и на своих собственных предпочтениях. Использование GINA не исключает многообразия в выборе лечебной тактики и лекарственных средств. Известно, что существенное влияние на фармакотерапию БА оказывают общий уровень системы здравоохранения [192, 267], уровень национальной экономики [141], удельный вес специалистов-пульмонологов в системе оказания помощи больным бронхиальной астмой [191, 220, 326] традиции и стереотипы поведения врачей [212, 261]. В ряде стран, например в Великобритании и Финляндии, особенности национальной практики потребовали создание собственных руководств, в целом ряде моментов отличающихся от GINA.

Обзор диагностики. В целом, диагноз БА установить несложно. Он основывается на анализе клинических симптомов и проведении различных диагностических тестов, ни один из которых, взятый отдельно, не обладает достаточной специфичностью для диагностики. В то же время у некоторых групп больных диагностика БА может являться трудной задачей (табл. 21). Диагноз БА в большинстве случаев устанавливают врач общей практики, терапевт, пульмонолог, аллерголог или педиатр.

Трудные случаи диагностики бронхиальной астмы

Категория больных	Проблемы при диагностике БА
Дети	У детей в клинике БА преобладает кашель (кашлевой вариант), что может ошибочно рассматриваться врачом общей практики как проявление респираторной инфекции. В нашей стране таким детям нередко выставляется диагноз хронического бронхита или хронической пневмонии и назначаются отхаркивающие и антибиотики. Обострения БА, возникающие на фоне респираторной инфекции, также часто не диагностируются.
Пожилые лица и курильщики	Этой категории больных часто не проводят всех необходимых исследований, выставляя «очевидный» диагноз – хронический бронхит. У ряда пожилых больных приступы астмы квалифицируются как стенокардия или сердечная недостаточность.
Больные с профессиональной БА	У большинства врачей общей практики отсутствует настороженность в отношении профессионального характера БА.
Больные, у которых бронхообструкция имеет необратимый характер	Ряд больных БА (с сопутствующей хронической обструктивной болезнью или в состоянии тяжелого и длительно протекающего обострения БА) могут временно или постоянно иметь необратимую бронхообструкцию. Это обстоятельство, без учета других клинических и инструментальных данных, может привести к неправильной диагностике.

Врачебный осмотр. При осмотре больного врач должен собрать сведения о наличии в анамнезе симптомов бронхообструкции, в частности одышки, кашля и сопутствующих заболеваний аллергической природы (например, крапивницы, экземы или ринита). Поскольку симптомы БА могут в течение дня колебаться, их отсутствие в момент врачебного осмотра еще не исключает диагноза БА.

Функциональные тесты. О наличии у больного бронхообструкции можно судить по данным спирометрического исследования («поток-объем») или по данным пикфлоуметрии (с использованием портативного и дешевого прибора – пикфлоуметра, см. рис. 35).

Рис. 35

Проведение пикфлоуметрии

При этом наиболее значимыми показателями, свидетельствующими о нарушении функции легких по обструктивному типу, являются:

- снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) при сниженных значениях индекса Тиффно;
- снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Благодаря малому размеру, возможности переноса с места на место и невысокой стоимости пикфлоуметры используются больными для самоконтроля в домашних условиях. Больной должен быть обучен правильному проведению пикфлоуметрии. Спирометрия проводится в лечебных учреждениях, требует дорогостоящей техники и специально обученного персонала. В

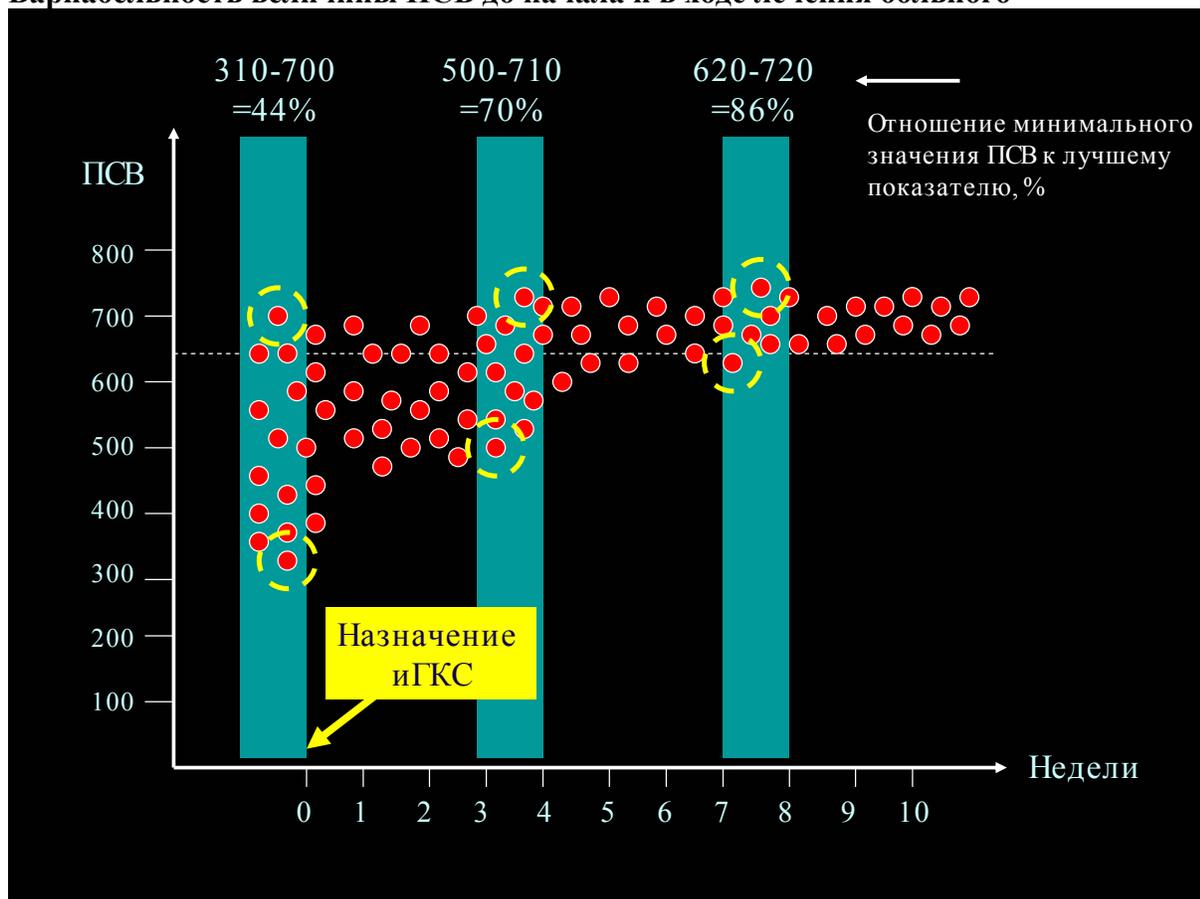
то же время, спирометрия дает более точные данные и имеет большее диагностическое значение.

Одним из наиболее важных свойств бронхообструкции у больных БА являются ее вариабельность и обратимость. Вариабельность (суточная или за более длительные промежутки времени) наиболее просто идентифицировать при регулярном проведении пикфлоуметрии в домашних условиях.

Новая редакция GINA, 2006 г. уделяет большое внимание проведению пикфлоуметрии, как простому и надежному способу диагностики БА и оценки риска, связанного в высокой вариабельностью функции внешнего дыхания. Увеличение лучших значений ПСВ и уменьшение ее вариабельности может служить для оценки эффективности проводимой терапии (рис. 36).

Рис. 36

Вариабельность величины ПСВ до начала и в ходе лечения больного



Обратимость бронхообструкции оценивается по результатам теста с бронхолитиком (обычно Сальбутамол). Результаты теста свидетельствуют об обратимом характере бронхообструкции в том случае, когда $ОФВ_1$ спустя 15 мин после ингаляции бронхолитика увеличивается $\geq 15\%$ по сравнению с исходной величиной. Обратимость бронхообструкции является специфическим симптомом БА, но также может встречаться у некоторых больных с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ).

Бронхопровокационный тест (специфическое для диагностики бронхиальной гиперреактивности исследование) — должно проводиться у пациентов с нормальными показателями спирометрии при наличии симптомов БА. Это исследование проводится путем ингаляции веществ, обладающих бронхоконстрикторным эффектом (гистамин, метахолин).

Концентрации этих препаратов во вдыхаемом воздухе, вызывающее существенно увеличение тонуса бронхов, у больных БА значительно ниже, чем у здоровых. О результатах бронхопровокационного теста судят по величине РС₂₀, то есть по уровню концентрации препарата, вызывающей снижение величины ОФВ₁ или ПСВ на $\geq 20\%$ по сравнению с исходной. Этот тест обладает максимальной специфичностью для диагностики БА (**уровень доказательности А**). С другой стороны, его не следует проводить у больных с тяжелой бронхообструкцией, выполнение бронхопровокационного теста потенциально опасно у больных с ИБС и пожилых пациентов. Об уменьшении неспецифической гиперреактивности под влиянием иГКС также можно судить, опираясь на данные бронхопровокационного теста (последовательное увеличение РС₂₀ на фоне лечения).

Выявление биомаркеров БА. Дополнительную информацию для диагностики БА может дать выявление биомаркеров заболевания, таких как повышенный уровень эозинофилов в мокроте и крови, повышенное содержание оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Однако широкого распространения в повседневной практике эти методы пока не нашли.

Аллергологическое исследование (скарификационные кожные аллерготесты, определение общего уровня IgE и уровня аллергенспецифических IgE) является необходимым этапом обследования больных БА. Данные этих исследований служат для верификации диагноза, кроме того, на их основании больной получает рекомендации по проведению гипоаллергенного режима.

Дифференциальный диагноз. Другие тесты, используемые для дифференциальной диагностики БА, включают рентгенографию грудной клетки; анализ крови и мокроты. Диагностика БА может быть осложнена у детей и пожилых больных (у которых проведение некоторых анализов может оказаться затруднительным или у которых может быть затруднен дифференциальный диагноз), а также у больных с сопутствующими заболеваниями.

Оценка тяжести течения БА. В первых редакциях GINA правильной оценке тяжести заболевания отводилось принципиальное значение. Редакция GINA, 2002 г. существенно изменился подход к определению тяжести БА. Если раньше тяжесть течения БА определялась в соответствии с выраженностью симптомов заболевания, то в новом пересмотре документа тяжесть течения зависит как от клинической картины, так и от проводимого лечения (табл. 22). Последний пересмотр GINA, 2006 г. предусматривает выбор терапии исходя из уровня контроля над БА, таким образом, диагностика тяжести течения БА отходит на второй план.

Оценка тяжести течения БА, частично адаптировано по [145]

Симптомы и ФВД на фоне проводимого лечения	Проводимая на момент оценки состояния больного терапия		
	β-адреностимуляторы короткого действия	β-адреностимуляторы короткого действия; ингаляционные ГКС (≤ 500 мкг Беклометазона или эквивалентные дозы других ГКС) или препараты хрома, Теофиллин, ингибиторы лейкотриенов	β-адреностимуляторы короткого действия; ингаляционные ГКС (200-1000 мкг Беклометазона или эквивалентные дозы других ГКС) + β-адреностимуляторы длительного действия
УРОВЕНЬ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Симптомы реже 1 раза в неделю Ночные симптомы реже 1 раза в мес. Нормальные показатели ФВД в промежутке между эпизодами.	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Умеренная персистирующая
Симптомы реже 1 раза в день, но чаще 1 раза в нед. Ночные симптомы реже 1 раза в нед., но чаще 2 раз в мес. Нормальные показатели ФВД в промежутке между эпизодами.	Легкая персистирующая	Умеренная персистирующая	Тяжелая персистирующая
Симптомы ежедневно. Ночные симптомы по крайней мере, 1 раз в нед. 60% < ОФВ ₁ или ПСВ < 80% от должного значения.	Умеренная персистирующая	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая
Симптомы ежедневно. Частые обострения. Частые ночные симптомы. ОФВ ₁ или ПСВ ≤ 60% от должного значения.	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая	Тяжелая персистирующая

Сокращения. ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Ошибки диагностики БА. БА может либо не выявляться при ее наличии (гиподиагностика), либо диагностироваться при ее отсутствии (гипердиагностика). Гиподиагностика встречается чаще, чем гипердиагностика, и невыявление больных является серьезной клинической проблемой, так как оно затрагивает главным образом больных с легкой формой БА.

Основные причины гиподиагностики:

- представление о БА как об относительно редком заболевании у таких групп больных, как дети и пожилые;
- многие врачи общей практики имеют стереотип, согласно которому такие симптомы БА, как кашель и заложенность, в груди являются проявлениями только респираторной инфекции; представление о хронических (месяцы, годы) текущих респираторных инфекциях («хроническая пневмония»);
- недостаточное знание диагностических тестов, недостаточная техническая оснащенность кабинетов функциональной диагностики, неграмотное выполнение спирометрических исследований силами среднего медицинского персонала;
- неправильное представление о клинике хронического обструктивного бронхита (именно этот диагноз чаще всего ошибочно выставляют больным БА в нашей стране);
- нередко больные боятся диагноза БА, не выполняют необходимых назначений, не склонны повторно обращаться к врачу, поставившему такой «тяжелый» диагноз.

Процент недиагностированных случаев БА считается обратно пропорциональным тяжести заболевания: больные с более тяжелыми симптомами чаще посещают врача и чаще имеют объективные признаки ограничения воздушного потока. Причинами нежелания больных с симптомами БА обращаться к врачу являются незнание диагностического значения их симптомов, отсутствие медицинской страховки, а также предубеждение против того, чтобы считаться хронически больным.

Рекомендации для терапии БА применяемые в настоящее время

Контроль над БА. Поскольку БА является хроническим заболеванием основной целью терапии является, конечно, не излечение самого заболевания, а достижение адекватного контроля над заболеванием. Следует сразу же оговориться, что степень контроля понимается различными авторами по-разному.

Например, авторы отчета EPR-2 [231], предшествовавшего последнему изданию GINA, считали контроль над БА адекватным в том случае, если у больного отсутствуют обострения заболевания и пропуски в работе и учебе из-за тяжелого течения БА, а также сохраняются нормальная физическая активность и нормальные (или почти нормальные) показатели спирометрии. Число дневных и ночных симптомов БА в качестве критерия адекватного контроля авторы EPR-2 – не рассматривали (табл. 23).

Критерии контроля за течением БА

Параметры	Критерии EPR-2, NHLBI, 1997 г.	Критерии Canadian Asthma Consensus Group, 1999 г.	Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2002 г.
Дневные симптомы	-	< 4 дней в неделю	Нет или выражены минимально
Ночные симптомы	-	< 1 ночей в неделю	Нет
Обострения	Нет	Легкие, редко	Минимальная частота обострений
Физическая активность	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Отсутствие на работе или учебе из-за заболевания	Нет	Нет	-
Потребность в β_2 -агонистах короткого действия	-	< 4 доз в неделю	Минимальная потребность / отсутствие
Величина ОФВ ₁ или ПСВ	Нормальная или почти нормальная	> 85% от индивидуального лучшего показателя	Примерное соответствие должной величине
Дневные вариации ПСВ *	-	< 15%	<20%
Частота НЛР	-	Минимальная	Минимальная

Примечание. * – $(ПСВ_{max} - ПСВ_{min}) * 100\% / ПСВ_{max}$

Прочерки в отдельных графах означают, что данные симптомы или признаки не учитывались при определении уровня контроля за БА.

Canadian Asthma Consensus Group, при подготовке национального руководства по терапии БА, напротив, считали такие показатели важными для оценки контроля. По версии Канадского руководства, БА у больного хорошо контролируется в том случае, если частота симптомов в дневные часы и потребность в ингаляциях средств скорой помощи не превышает 4-х раз в неделю, а ночные симптомы возникают реже 1-ого раза в неделю. Канадские авторы дают более жесткие рамки показателей спирометрии и учитывают величину суточных колебаний ПСВ, но при этом, допускают у больных при адекватном контроле некое неопределенное точно («редко») число обострений [105] (табл. 23).

Критерии GINA (пересмотр 2002 г.) [145] и вышедшего год спустя British Guideline on the Management of Asthma [313] допускают весьма неточные формулировки, такие как «минимальная выраженность» или «примерное соответствие нормальной величине». При этом Британское руководство в отличие от GINA допускает наличие у больных редких ночных симптомов, а эксперты GINA считают, что понятию адекватного контроля не противоречат редкие обострения БА у больных, с чем не согласны их британские коллеги (табл. 23).

Наконец, можно назвать критерии адекватного контроля, которые предлагают разработчики РКИ. В этом плане интересны критерии, предложенные авторами РКИ GOAL [78] (табл. 24). Как видно из представленной таблицы понятие «полный контроль» в понимании авторов GOAL является наиболее строгим и по своей сути соответствует понятию «полной медикаментозной ремиссии».

Степени контроля над БА, принятые в исследовании GOAL (для сравнения дана характеристика контроля над БА, принятая в GINA)

GOAL Study		GINA
«хороший контроль» (well-control)	«полный контроль» (total-control)	
<p>2 и более из числа следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • симптомы >1 но ≤2 дней в неделю; • использование средств скорой помощи ≤2 дней в неделю, но не больше 8 вдохов в нед.; • величина ПСВ, измеренная в утренние часы каждый день ≥80% от должного показателя. <p>И все следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет симптомов БА в ночное время; • нет обострений БА; • нет необходимости обращения за неотложной медицинской помощью; • нет нежелательных лекарственных реакций (НЛР), требующих изменений в проводимом лечении. 	<p>Все следующие критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет симптомов в дневные часы; • больной не применяет средства скорой помощи; • величина пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренная в утренние часы, каждый день ≥80% от должного показателя; • нет симптомов БА в ночное время; • нет обострений БА; • нет необходимости обращения за неотложной медицинской. 	<ul style="list-style-type: none"> • минимальная выраженность симптомов (идеально – симптомы отсутствуют); • минимальное число обострений; • нет обращений за неотложной медицинской помощью; • минимальная (идеально – нет) потребность в использовании средств скорой помощи; • нет ограничений физической активности; • циркадные вариации ПСВ <20%; • примерно нормальные значения ПСВ; • минимальная выраженность НЛР.

В целом, анализ различных критериев демонстрирует нам отсутствие общего понимания стратегии долгосрочной фармакотерапии БА. Следует также отметить, что понятие адекватного контроля у национальных медицинских сообществ в странах с государственным финансированием здравоохранения в целом более мягкие (не допускаются лишь тяжелые обострения, требующие привлечения дополнительных ресурсов). Фармацевтические компании, напротив, заинтересованы в более строгих критериях, так как более высокий уровень контроля над БА требует большего объема терапии. Международные рекомендации занимают в этом плане промежуточное положение.

Важно подчеркнуть, что любая система критериев является спекулятивной, поскольку не опирается на данные РКИ. Таким образом, исходя из принципов доказательной медицины, любая система оценки адекватного контроля может иметь лишь самый низкий **уровень доказательности D**. Данное обстоятельство является серьезным препятствием для решения проблемы фармакотерапии БА.

Неизменным остается принцип, согласно которому контроль за течением БА должен быть обеспечен минимальным объемом лечения. Для выполнения этого принципа GINA (редакция 2002 г.) предписывала два альтернативных подхода, выбор между которыми, целиком принадлежит врачу (**уровень доказательности D**) [39]:

- начать лечение с короткого курса преднизолона и/или максимальных доз иГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (**уровень доказательности D**) для максимально быстрого достижения контроля за течением БА, а затем уменьшать объем лечения;
- начать лечение с дозы иГКС, соответствующей степени тяжести заболевания, а затем (если контроль не достигнут) последовательно присоединять другие ЛС и/или повышать дозы ГКС.

Эксперты GINA, 2002 г. указывают, что у большинства пациентов удается достичь контроля за течением БА при использовании Беклометазона пропионата в дозе 500 мкг/сут. Причем достижение этой дозы возможно как путем повышения, так и путем снижения стартовой дозы (см. выше). В 1999 г. эксперты Canadian Asthma Consensus Group [105] предполагали, что средняя доза для контроля за течением БА соответствует 800 мкг/сут, достижение которой возможно только путем снижения первоначальной стартовой дозы (**уровень доказательности C**). Более ранних данных, по оценке средней дозы иГКС, обеспечивающей контроль за течением БА, нет, однако с течением времени налицо снижение средних рекомендуемых доз ГКС, например GINA 2002 г. [145] для терапии БА умеренного течения рекомендует Беклометазон в дозе 800-2000 мкг/сут, а EPR-2 в 1997 г. [25] – только 504-840 мкг/сут.

Результаты двух крупных эпидемиологических исследований, проведенных в США (опрошено 115 902 семей [63]) и Западной Европе (опрошено 5 312 больных БА [269]), показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля за симптомами БА у больных в целом невысок: у 30% опрошенных, по крайней мере, 1 раз в неделю отмечались ночные симптомы БА, 29% больных в течение года пропускали работу/учебу из-за БА, а 46% опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность. По оценкам *Rabe K.F. с соавторами* в 2000 г. адекватный контроль по критерию GINA в клинической практике был достигнут лишь у 5% больных.

Подобные факты свидетельствуют о неблагополучии в области современной фармакотерапии БА. Однако это вовсе не означает, что для более успешной терапии БА необходима более агрессивная терапия. Неправильно было бы объяснить недостаточную эффективность рутинной терапии лишь тем, что врачи не стремятся обеспечить лучший уровень контроля над БА имеющимися в их распоряжении методами. Существенно влияют на эффективность терапии такие факторы, как:

- *ГКС-фобия* [144], которая по данным одного из исследований отмечается у 58% врачей общей практики, 46% педиатров, 42% взрослых больных БА и 10% больных детей, а также у 14% их родителей;
- *низкий комплайнс*: по данным одного итальянского исследования в реальной жизни ингаляционные ГКС принимают постоянно при отсутствии симптомов – 18%, при наличии симптомов – 65%, а при ухудшении состояния – до 74% больных, которым эти препараты назначаются для постоянного приема. Средняя продолжительность приема ингаляционных ГКС у больных с персистирующей БА на севере Италии не превышает 150 дней в году [109];
- *высокая стоимость лечения*;
- *ошибки врачей при выборе доз ингаляционных ГКС*. Например, в г. Москве и Московской области адекватные дозы ингаляционных ГКС назначаются лишь у 55% больных, а

среди пациентов с тяжелым течением заболевания аналогичный показатель составил только 25% у взрослых и 10% у подростков [37].

В 2004 г. были опубликованы данные РКИ GOAL, о котором упоминалось выше [78]. В это исследование было включено 3 421 больных, которые были рандомизированы в две группы, отличающиеся по характеру терапии: больные в первой группе принимали Сальметерол/Флутиказон (Серетид Мультидиск, *GlaxoSmithKline*), пациенты в контрольной группе – Флутиказона пропионат (Фликсотид, *GlaxoSmithKline*). Дозы препаратов последовательно увеличивали в ходе исследования, тем же больным, у которых за период терапии не был достигнут полный контроль над астмой назначался непродолжительный курс Преднизолона по 0,5 мг/кг/сут. в течение 10 дней в сочетании с максимальной дозой Сальметерола/Флутиказона – 50/500 мкг – дважды в день (дизайн исследования представлен на рис. 37).

Анализ результатов проводился дифференцировано в зависимости от того, какую терапию больной получал до начала исследования:

- не получавшие ранее ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) были отнесены к страте 1;
- больные, принимавшие ранее низкие дозы иГКС к страте 2;
- пациенты, получавшие 500-1000 мкг/сут. в пересчете на Беклометазона пропионат – к третьей страте.

В ходе исследования у большинства больных был достигнут хороший контроль над БА (критерии – см. табл. 24) и у меньшего числа больных – полный контроль – см. табл. 25.

Рис. 37

Исследование GOAL – схема

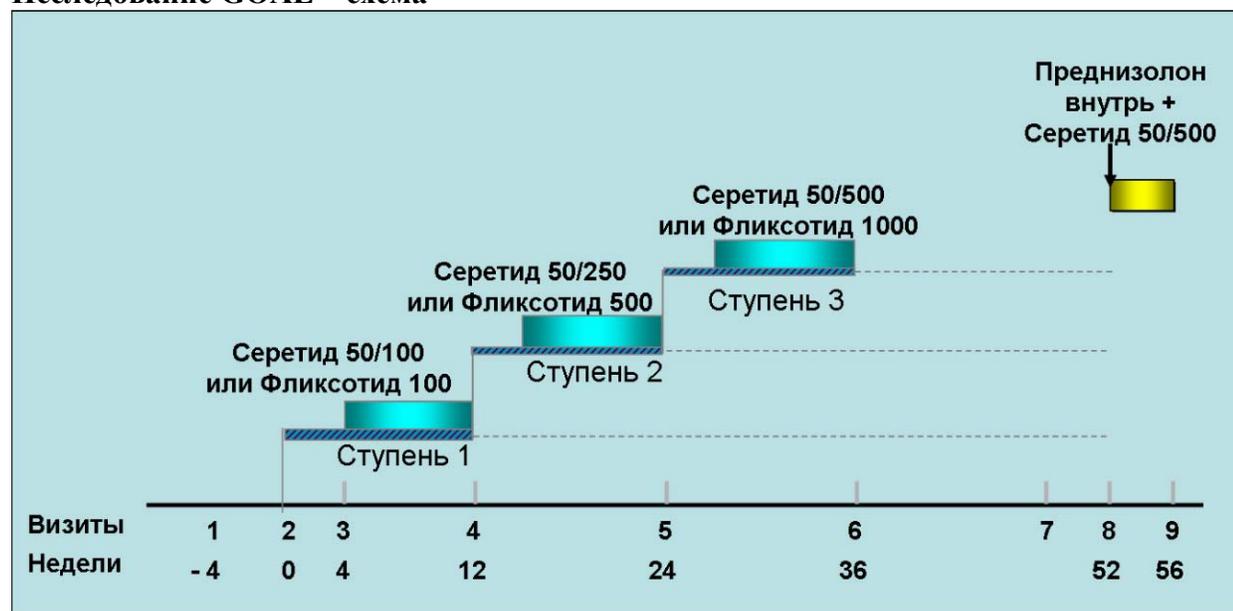


Таблица 25

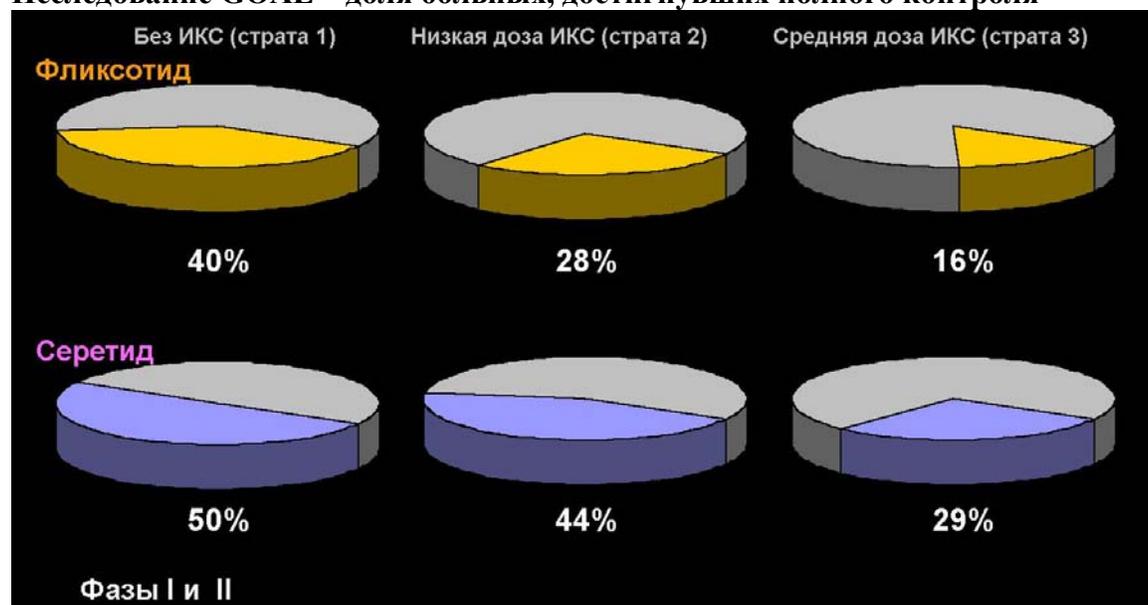
Доля больных (%), у которых в ходе I фазы исследования GOAL был достигнут хороший и полный контроль

Уровень контроля	Терапия в ходе исследования	Страта 1 (до включения в исследование не принимали ИГКС)	Страта 2 (до включения в исследование не принимали низкие дозы ИГКС)	Страта 3 (до включения в исследование не принимали средние дозы ИГКС)
Хороший	Сальметерол/Флутиказон	71	69	51
	Флутиказон	65	52	33
Полный	Сальметерол/Флутиказон	42	32	19
	Флутиказон	31	20	8

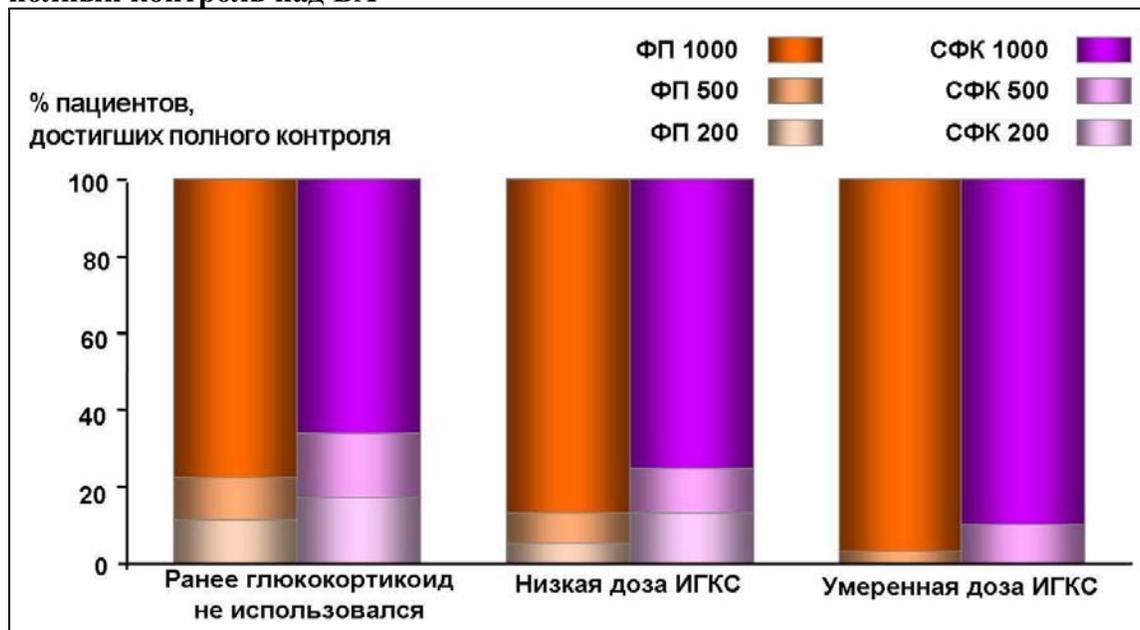
В сравниваемых группах: Сальметерол/Флутиказон против Флутиказона полный контроль достоверно чаще наблюдался у пациентов, получавших Сальметерол/Флутиказон (рис. 38). Для достижения полного контроля, обычно требовались максимально высокие дозы ГКС, даже в том случае, если больные ранее вообще не получали ГКС (рис. 39). Достижение полного контроля для большинства больных потребовало подбора дозы путем нескольких титраций, а у 5-11% – применения преднизолона внутрь.

Рис. 38

Исследование GOAL – доля больных, достигнувших полного контроля



Дозы исследуемых препаратов при применении которых у больных был достигнут полный контроль над БА



Таким образом, исследование показало преимущества использования Сальметерола/Флутиказона по сравнению с обычной терапией ингаляционными ГКС: при использовании комбинированного препарата полный контроль достигается у большего (в 1,4-2,4 раза) числа больных, чем при применении только лишь ингаляционных ГКС. Критерием достижения полного контроля в исследовании GOAL являлось отсутствие симптомов БА в течение 7-ми из 8-ми недель. Результаты исследования свидетельствуют, что терапия комбинированным препаратом (по сравнению с ингаляционным ГКС) позволяла достигнуть выполнения этого критерия дополнительно у 10-16 больных из каждых 100 пролеченных.

Вместе с тем, многие вопросы, связанные со стратегией достижения адекватного контроля над БА, требуют своего решения. В частности, открытым остается вопрос о том насколько преимущества комбинированного (ингаляционные ГКС + β_2 -адреностимуляторы длительного действия [LABA]) препарата сохраняются при длительной терапии в стабильной дозе. Например, в исследовании GOAL, около 30% пациентов, достигших тотального контроля в первую фазу (у больных 1-й и 2-й страт продолжительность первой фазы составляла от 12 до 36 недель, а у больных 3-й страты – 12 или 24 недели), не смогли поддерживать его в течение второй фазы исследования. Интересно отметить, что среди больных, получавших лечение комбинированным препаратом, полный контроль, достигнутый в ходе первой фазы сохранялся даже несколько хуже (у 69% больных), чем в группе пациентов, применявших только ингаляционные ГКС (62-74% больных).

Применение коротких курсов преднизолона позволяло в исследовании GOAL добиться контроля над заболеванием у части больных, не достигших полного контроля при использовании исследуемых препаратов, однако у нас сведений, позволяющих утверждать, что курсы ГКС системного действия можно использовать в качестве средства улучшающего течение заболевания на более или менее длительный период времени.

Исследование GOAL продемонстрировало и то обстоятельство, что полный контроль достигался существенно более редко (в 1,7-2,7 раза), чем просто хороший уровень контроля. Эффективность комбинированного препарата оказалась минимальной у больных, ранее не

получавших ингаляционных ГКС: в этой страте для того, чтобы получить 1 дополнительный случай хорошего контроля надо дополнительно пролечить 14,5 пациентов (для 2-й и 3-й страты аналогичные показатели составили 5,6 и 5,4, соответственно).

Вопреки ожиданиям, использование Сальметерола/Флутиказона не оказало заметного влияния на частоту обострений БА. Например, среди пациентов 3-й страты, у которых в первую фазу был достигнут полный контроль при лечении Флутиказоном, отмечалось в среднем 0,36 обострений на одного больного в год, в то время как у таких же больных, принимавших Сальметерол/Флутиказон, частота обострений составила в среднем 0,27 на одного больного в год ($p < 0,01$). Однако, эти данные не вполне правомерны: дело в том, что число обострений зарегистрированных лишь в течение 2-й фазы исследования (для ряда больных вторая фаза продолжалась всего 16 недель) были экстраполированы на промежуток времени в 1 год. Но даже если использовать этот показатель нельзя говорить о том, что достижение полного контроля позволяет избавить больных от обострений БА (такой вывод, но с оговорками можно сделать лишь для пациентов 1-й страты). В среднем из каждых 100 больных во 2-й и 3-й стратах, у 12 и 27 больных, соответственно, в течение года можно ожидать развитие обострения БА.

На основании сказанного, можно сделать заключение о том, что применение комбинированных средств является наиболее мощным инструментом улучшения контроля над БА. Но с другой стороны использование этих препаратов, даже в максимальных дозах, не гарантирует достижение полного контроля для всех или хотя бы подавляющего большинства больных. Таким образом, даже использование наиболее активных противоастматических средств, какими являются фиксированные комбинации ингаляционных ГКС и LABA, демонстрирует нам принципиальную ограниченность существующих подходов к терапии БА.

Общие подходы к фармакотерапии бронхиальной астмы и достижению контроля над заболеванием. Лечение БА имеет два аспекта:

- регулярная поддерживающая (базисная) противовоспалительная терапия, направленная на патогенетические механизмы заболевания. Целью этого вида терапии являются:
 - устранение воспалительных изменений в дыхательных путях;
 - достижение и поддержание адекватного уровня контроля за заболеванием;
 - профилактика ремоделирования бронхов;
 - профилактика обострений БА;
- назначение средств «скорой помощи» для купирования отдельных симптомов заболевания.

Ступенчатый подход к терапии БА при стабильном течении. В целом ступенчатый (или пошаговый) подход к терапии БА, рекомендуемый GINA, 2002 г. выглядит следующим образом [145]:

- *при легкой интермиттирующей БА* у большинства пациентов нет необходимости в проведении базовой терапии. Части больным могут быть назначены стабилизаторы мембран тучных клеток или ингибиторы лейкотриенов (**уровень доказательности В**). Ингаляционные β -агонисты короткого действия таким больным рекомендуются в качестве препаратов скорой помощи в режиме «по необходимости» (**уровень доказательности А**), в качестве альтернативы этим средствам можно рассматривать пероральные β_2 -агонисты или Теофиллины короткого действия (**уровень доказательности А**), хотя действие этих лекарственных средств начинается несколько позже, а эффективность ниже. Пациенты с интермиттирующей БА, имеющие тяжелые

обострения, должны получать такое же лечение, что и пациенты с персистирующей формой заболевания (**уровень доказательности D**), включая ГКС;

- пациенты с *легкой персистирующей БА* нуждаются в ежедневном назначении ЛС для базовой терапии (**уровень доказательности A**), при этом предпочтение отдается иГКС в дозе 200-500 мкг/сут (все дозы ингаляционных ГКС даны в пересчете на Беклометазон дипропионат) на 1-2 приема (**уровень доказательности B**). Препаратами второго ряда для таких больных являются пролонгированные Теофиллины, препараты хрома и ингибиторы лейкотриенов. Последние, однако, эффективны лишь у части больных, идентифицировать которых до начала лечения невозможно (**уровень доказательности A**). Также в качестве препаратов скорой помощи в режиме «по необходимости» эти больные должны получать ингаляционные β -агонисты короткого действия (**уровень доказательности A**);
- в основе лечения больных с *умеренной персистирующей БА* лежит комбинированная терапия иГКС (200-1000 мкг/сут) и β_2 -агонистами пролонгированного действия, назначаемая дважды в день (**уровень доказательности A**). β_2 -агонисты пролонгированного действия следует применять у тех пациентов, у которых БА не контролируется при приеме низких (до 500 мкг) доз ингаляционных ГКС. Вместо β_2 -агонистов пролонгированного действия могут быть назначены пролонгированные Теофиллины (при этом необходим периодический контроль концентрации препарата в плазме крови на уровне 5-15 мкг/мл), пероральные β_2 -агонисты или ингибиторы лейкотриенов. Нежелательная альтернатива комбинированной терапии – применение более высоких доз иГКС. Для купирования симптомов этим больным также получают ингаляционные β -агонисты короткого действия в режиме «по требованию» (**уровень доказательности A**);
- для больных с *тяжелой персистирующей БА* препаратами выбора являются иГКС в более высоких дозах (>1000 мкг/сут) в сочетании с β_2 -агонистами пролонгированного действия, которые назначаются 2 раза в день (**уровень доказательности A**). Более адекватный уровень контроля за симптомами может быть достигнут при применении иГКС 4 раза в день (по сравнению с назначением дважды в день) (**уровень доказательности A**). В качестве альтернативы β_2 -агонистов пролонгированного действия или в дополнение к ним могут применяться пролонгированные Теофиллины, ингибиторы лейкотриенов или пероральные β_2 -агонисты (**уровень доказательности B**). Больные, у которых применение максимально высоких доз иГКС оказалось недостаточно эффективным, должны получать ГКС для приема внутрь. В этом случае иГКС и другие препараты базисной терапии не отменяются. Также в качестве препаратов скорой помощи в режиме «по необходимости» эти больные должны получать ингаляционные β -агонисты короткого действия (**уровень доказательности A**).

Лечение обострений БА. Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия являются препаратами выбора для купирования обострений БА (**уровень доказательности A**), а неэффективность этих средств при обострениях БА является одним из показаний к назначению ГКС внутрь (**уровень доказательности B**) [145]. Три рандомизированных контролируемых исследования показали, что длительные непрерывные ингаляции Сальбутамола у больных с тяжелыми приступами БА более эффективны, чем прерывистое назначение этого препарата (**уровень доказательности A**) [174].

Другим средством первого ряда при обострениях БА являются ГКС для приема внутрь, назначаемые в виде коротких курсов, которые в ряде случаев продолжаются и после выписки больных из стационара (**уровень доказательности A**). [274].

Для лечения обострений БА предпочтительно пероральное назначение ГКС. Системные ГКС должны применяться при всех, кроме самых легких, обострениях БА (**уровень доказательности А**), особенно в тех случаях, когда [145]:

- после проведения начального лечения β_2 -агонистами не удалось достигнуть значимого улучшения состояния больного;
- обострение БА развилось, несмотря на то, что больной уже принимал ГКС;
- предшествующие обострения требовали приема системных ГКС.

Эксперты Британского торакального общества считают, что назначение ГКС внутрь у больных с обострением БА показано при (**уровень доказательности В**) [312]:

- ухудшении состояния и усилении симптомов «день ото дня»;
- падении ПСВ ниже 60% от индивидуального лучшего показателя;
- нарушение сна из-за симптомов БА;
- постоянном наличии симптомов астмы в утренние часы (до полудня);
- уменьшение ответа на ингаляционные бронхолитические средства;
- появление и увеличение потребности в ингаляциях бронхолитических средств.

Одно из исследований показало, что при обострении БА β_2 -агонистов в комбинации с ингаляционными ГКС является более эффективной, чем назначение только β_2 -агонистов (**уровень доказательности В**) [274]. Пациенты, получавшие в стационаре как пероральные, так и ингаляционные ГКС имели более низкий риск рецидивов (**уровень доказательности В**). У ряда больных назначение высоких доз иГКС через небулайзер, возможно, может являться альтернативой применению ГКС внутрь. Так, больные, применявшие высокие дозы иГКС (будесонид 2,4 мг/сут на 4 приема) имели такой же риск рецидива, как больные, получавшие ежедневно по 40 мг преднизолона (**уровень доказательности В**) [174].

Долгое время продолжалась дискуссия о месте М-холинолитиков в терапии обострений БА (холинолитики не обладают преимуществами при долговременной терапии БА). Первоначальные данные свидетельствовали о том, что назначение Ипратропиум бромид в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия оказывает незначительное аддитивное действие в отношении показателей спирометрии [106]. Впоследствии стало ясно, что холинолитики демонстрируют хороший терапевтический эффект главным образом у тяжелых больных. Так, если в целом назначение Ипратропиума позволяет избежать 1 госпитализации при назначении каждым 12-и больным, то у больных с тяжелой БА достаточно пролечить всего 7 больных, чтобы избежать одной госпитализации.

Кроме того, эффективность Ипратропиума существенно увеличивается при многократном (в течение часа) назначении, в то время как при назначении в обычном режиме этот препарат мало влияет на течение обострений БА.

В целом, при многократном назначении больным с тяжелыми обострениями БА эффективность Ипратропиума бромид оказалась примерно такой же, как у ГКС (данные 8 рандомизированных исследований) [114]. Мета-анализ 32-х рандомизированных клинических исследований применения холинолитиков у 3611 больных с обострением БА показал, что комбинированная терапия холинолитиками существенно снижает риск госпитализации в стационар как у детей (относительный риск: 0,73; 95% доверительный интервал 0,63-0,85; $p=0,0001$), так и у взрослых (относительный риск: 0,68; 95% доверительный интервал 0,53-0,86; $p=0,002$). Кроме того, комбинированное применение холинолитиков и β -агонистов существенно улучшало показатели спирометрии как у взрослых, так и у детей [275].

Таким образом, комбинированная терапия Ипратропиумом бромидом в сочетании с β_2 -агонистами короткого действия позволяет у больных с обострением БА существенно улучшить

показатели спирометрии и снизить риск госпитализации больного (**уровень доказательности А**), кроме того, подобная комбинация существенно более эффективна и безопасна, по сравнению с назначением Теофиллина [145].

Метилксантины в настоящее время следует рассматривать только в качестве дополнительных средств для терапии обострений БА (**уровень доказательности А**) [145].

Адреналин может использоваться при лечении больных с тяжелыми приступами в том случае, когда β_2 -агонисты (ингаляционные и для внутривенного введения) не доступны. Однако при неэффективности ингаляционных β_2 -агонистов более оправданно назначение этих же средств внутривенно по сравнению с лечением адреналином, которое сопряжено с высоким риском НЛР (**уровень доказательности В**) [145].

Новые рекомендации по терапии БА

Необходимость в разработке новых подходов к фармакотерапии БА стала ощущаться уже вскоре после публикации GINA, 2002 г. Например новые рекомендации по терапии БА Британского торакального общества в плане выбора базисной терапии существенно отличаются от рекомендаций GINA [313]. Британские эксперты не отрицают продекларированный GINA, однако предлагают более простой для врача, алгоритм выбора доз. В основе стратегии лечения, предложенной британскими специалистами, лежит постепенное увеличение объема терапии для достижения адекватного контроля за течением заболевания:

1. **первый «шаг».** Легкая интермиттирующая астма: назначение β -агонистов «по потребности»;
2. **второй «шаг».** Регулярное профилактическое лечение: наряду с назначением β -агонистов «по потребности» назначаются ГКС в виде ингаляций в дозе 200-800 мкг/сут. При этом для большинства больных достаточно 400 мкг/сут. При хорошем контроле ингаляции ГКС можно назначать 1 раз в день;
3. **третий «шаг».** Дополнительное лечение: дополнительно к ингаляциям ГКС назначаются β_2 -агонисты длительного действия. Если при этом будет достигнут хороший ответ на лечение – следует продолжить терапию β_2 -агонистами длительного действия. У той части больных, которым стало лучше, однако, контроль за течением БА все еще не был достигнут – следует продолжить β_2 -агонисты длительного действия и увеличить дозу ГКС до 800 мкг/сут. При отсутствии ответа – отменить β_2 -агонисты длительного действия и увеличить ингаляции ГКС до 800 мкг/сут. Если контроль все еще неадекватный, дополнительно назначаются антагонисты лейкотриенов или пролонгированный Теофиллин;
4. **четвертый «шаг».** Постоянно недостаточный контроль: следует увеличить дозу ингаляционных ГКС до 2000 мкг/сут. и назначать дополнительные средства – антагонисты лейкотриенов, пролонгированный теофиллин, β -агонисты внутрь;
5. **пятый «шаг».** Постоянный или частый прием ГКС внутрь. При этом больным назначают минимальное количество таблетированных ГКС. Одновременно больные продолжают получать ингаляции ГКС 2000 мкг/сут. и дополнительные средства: антагонисты лейкотриенов, пролонгированные препараты Теофиллина, β -агонисты внутрь.

Новая редакция «Глобальной инициативы для бронхиальной астмы», была представлена медицинской общественности 13 ноября 2006 г. (текст доступен на сайте <http://www.ginasthma.org>), так же как и более ранние рекомендации Британского торакального общества во многом пересматривает принятый в последнее десятилетие ступенчатый подход.

В качестве основных целей терапии бронхиальной астмы Глобальная инициатива называет достижение и поддержание контроля над астмой, сохранение активности пациентов, включая физические нагрузки, сохранение функции легких как можно ближе к норме, эффективную профилактику обострений астмы, предотвращение нежелательных эффектов назначаемых лекарственных средств и предотвращение летальных исходов. Основными путями достижения намеченных задач, по мнению комитета экспертов должны служить:

- создание партнерских отношений между пациентом и врачом;
- выявление и минимизация факторов риска;
- должная оценка, лечение и мониторинг состояния больного астмой;
- оптимальная терапия обострений астмы.

Общий подход к проблеме астмы остается прежним, однако новая редакция Глобальной инициативы, во многих своих аспектах означает смену всех критериев в фармакотерапии бронхиальной астмы. В частности, издание 2006 г. более точно обозначает критерии контроля над бронхиальной астмой. В отличие от версии 2002 г. в новом издании приводятся три уровня контроля (см. таблицу 26):

- контролируемая астма, при которой можно рассматривать вопрос об уменьшении объема базисной терапии;
- частично контролируемая астма отличается наличием ограниченного числа симптомов. Терапевтическая тактика при данном уровне контроля неоднозначна и зависит от выбора врача: представляется возможным либо увеличить объем терапии в ожидании более полного контроля над заболеванием, либо остаться на прежней базисной терапии;
- при неконтролируемой астме, согласно новой редакции Глобальной инициативы, увеличение объема терапии является обязательным (см. таблицу 27). Кроме того, неконтролируемое течение бронхиальной астмы на протяжении недели рассматривается как обострение и требует лечения по правилам терапии обострений астмы.

Таким образом, концепция контроля над астмой в новой редакции GINA, 2006 г. стала более четкой и напрямую связана с целями фармакотерапии, кроме того, при описании отдельных уровней контроля больше не приводятся неоднозначные для интерпретации формулировки «отсутствует или выражено минимально», которые имелись в редакции 2002 г.

Новая редакция Глобальной инициативы описывает ведение больного бронхиальной астмой, как циклический процесс, который включает в себя периодически повторяющиеся этапы:

- оценка уровня контроля у больного (контролируемая – частично контролируемая или неконтролируемая бронхиальная астма);
- лечение для достижения (или для поддержания) более высокого уровня контроля;
- мониторинг контроля над астмой.

В предшествующих изданиях выбор начальной терапии находился в строгой зависимости от оценки тяжести течения бронхиальной астмы. Это обстоятельство не всегда способствовало правильному выбору терапии. Как подчеркивают авторы новой редакции Глобальной инициативы классификация тяжести течения бронхиальной астмы, приведенная в редакции 2002 г. опиралась в большей степени на мнение экспертов, чем на объективные доказательства. Кроме того, тяжесть течения бронхиальной астмы может изменяться с течением времени и зависит не только от характера самого заболевания, но и от ответа на лечение. Кроме того, эта классификация довольно сложна, и, как показывают данные исследований часто приводила к ошибкам в определении тяжести течения заболевания и выборе доз ингаляционных ГКС.

В новой редакции Глобальной инициативы более не рекомендуется использовать классификацию тяжести течения заболевания для решения вопросов о выборе текущего лечения больного. Эксперты считают, что начинать терапию бронхиальной астмы у больных, ранее не получавших ГКС следует с низких доз ингаляционных ГКС, а при наиболее тяжелом течении астмы – с комбинации длительно действующих β_2 -агонистов и низких доз ингаляционных ГКС. Таким образом, центральное место для выбора объема терапии в новой редакции Глобальной инициативы принадлежит не классификации тяжести течения заболевания, а критериям контроля над астмой.

Таблица 26

Критерии контроля над БА: GINA 2006 г. по сравнению с предшествующим изданием

Проявления БА	GINA, редакция 2002 г.	GINA, редакция 2006 г.		
		Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Симптомы в дневные часы	Минимальная выраженность симптомов, (в идеале симптомы отсутствуют)	Нет (2 раза в нед. или реже)	Чаше, чем дважды в нед.	Три или более признаков частично контролируемой астмы имеются на протяжении недели
Симптомы ночью		Нет	Любые	
Обострения БА	Нетяжелые, редко	Нет	1 или более в год	
Потребность в ингаляционных бронхолитиках	Минимальная (в идеале отсутствует)	Нет (2 раза в нед. или реже)	Чаше, чем дважды в нед.	
Ограничения активности (включая физические нагрузки)	Нет	Нет	Любые	
ПСВ	Суточные вариации <20%. Примерно нормальные значения ПСВ	Норма	<80% от должного или индивидуального лучшего показателя (если известен)	1 раз каждую неделю*
Обращения за неотложной медицинской помощью	Нет	Данный показатель не учитывается в GINA, 2006 г.		
Нежелательные лекарственные реакции	Минимально выражены или нет	Данный показатель не учитывается в GINA, 2006 г.		

Примечание. * – Согласно определению, неконтролируемое течение БА на протяжении недели рассматривается как обострение БА.

Таблица 27

Тактика уменьшения или увеличения объема базисной (контролирующей) терапии бронхиальной астмы

Уровень контроля	Тактика лечения
Контролируемая БА	Снизить объем терапии: перейти на предыдущий «шаг»
Частично контролируемая БА	Рассмотреть возможность увеличения объема терапии (перейти на следующий «шаг») для достижения лучшего контроля
Неконтролируемая БА	Перейти на следующий «шаг»
Обострение БА	Терапия обострения

Подход, согласно которому увеличения объема терапии означает в первую очередь увеличение доз ингаляционных ГКС (ступенчатый подход) сохранен и в новой редакции Глобальной инициативы, но с другой стороны «шаги» для достижения контролируемого

течения бронхиальной астмы стали более четко обозначены. Если раньше β_2 -агонистам длительного действия и антагонистам лейкотриеновых рецепторов отводилась роль дополнительных препаратов, которые «должны» или «могут» применяться наряду с ингаляционными ГКС, то теперь эти препараты заняли однозначно определенные позиции в схеме базисной терапии. Эксперты Глобальной инициативы выделили 5 «шагов» в увеличении (или уменьшении у больных с контролируемой астмой) объема базисной (контролирующей) терапии: от применения только лишь короткодействующих β_2 -агонистов («шаг» 1) до использования высоких доз ингаляционных ГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, ГКС для приема внутрь и блокаторами IgE («шаг» 5) – см. таблицу 28.

Переход от одного уровня терапии к другому является, по-видимому, наиболее неоднозначным моментом в новом издании Глобальной инициативы. Опираясь на результаты рандомизированных клинических исследований, авторы документа считают, что для окончательной оценки эффективности низких доз ингаляционных ГКС и решения вопроса о переходе с «шага» 2 к «шагу» 3 требуется 3-4 месяца. Аналогичный процесс перехода с 3-его к 4-му «шагу» должен занимать 3-4 мес. (**уровень доказательности А**), а от 4-ого к 5-му – 3-6 мес. (**уровень доказательности В**). Это означает, что подбор терапии нередко будет требовать более чем пол года. А ведь именно в период подбора дозы и ГКС, когда необходимый объем терапии еще не достигнут, риск обострений бронхиальной астмы особенно высок. Так в исследовании GOAL в период подбора дозы (24-36 нед.) средняя частота обострений астмы на 1 больного в пересчете на год составляла 0,6 (Серетид) и 0,63 (Флутиказон), в то время как после подбора дозы этот показатель снижался более чем в 2 раза – до 0,27 и 0,26, соответственно.

Новая редакция Глобальной инициативы подчеркивает, что удвоение дозы ингаляционных ГКС у больных с недостаточным контролем мало эффективно и более не рекомендуется (**уровень доказательности А**). В то же время, увеличение дозы этих средств в 4 раза сопоставимо по эффективности с коротким курсом ГКС внутрь (уровень доказательности А) и может применяться у больных с неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Новая версия Глобальной инициативы впервые поддержала использование комбинированного препарата Симбикорт (Будесонид/Формотерол) в качестве средства, назначаемого а в режиме «по требованию» (концепция SMART). Эксперты Глобальной инициативы утверждают, что комбинированные ингаляционные препараты, содержащие Формотерол и Будесонид, могут использоваться как для купирования приступов, так и в качестве поддерживающей терапии. Оба компонента, Будесонид-Формотерол, назначаемые «по требованию», способствуют усилению защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, и дают возможность улучшить контроль над бронхиальной астмой сравнительно небольшими дозами препаратов. Таким образом, больные, применяющие Симбикорт, имеют преимущества в виде более низкого риска обострений бронхиальной астмы, благодаря быстрому увеличению объема лечения в первые часы/дни обострения бронхиальной астмы.

«Шаги» увеличения или уменьшения объема терапии, контролирующей течение заболевания

Фармакотерапия	«Шаги» увеличения или уменьшения объема терапии				
	1	2	3	4	5
Средства для купирования симптомов	β_2 -агонистов короткого действия «по потребности»				
Препараты базисной «контролирующей» терапии	Нет	Выбрать 1 из препаратов:	Выбрать 1 из препаратов:	Добавить 1 или больше препаратов:	Добавить 1 или больше препаратов:
		Низкие дозы иГКС	Низкие дозы иГКС + LABA	Средние-высокие дозы иГКС + LABA	ГКС внутрь
		Анти-ЛТ	Средние-высокие дозы иГКС	Анти-ЛТ	Анти-IgE
			Низкие дозы иГКС + Анти-ЛТ	Теofilлин	
		Низкие дозы иГКС + теofilлин			

Примечания: SABA – β_2 -агонисты короткого действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; LABA – β_2 -агонисты длительного действия; Анти-ЛТ – антагонисты лейкотриеновых рецепторов или блокаторы синтеза; Анти-IgE – антагонисты рецепторов IgE.

В отношении снижения объема терапии новая редакция Глобальной инициативы предусматривает следующие положения:

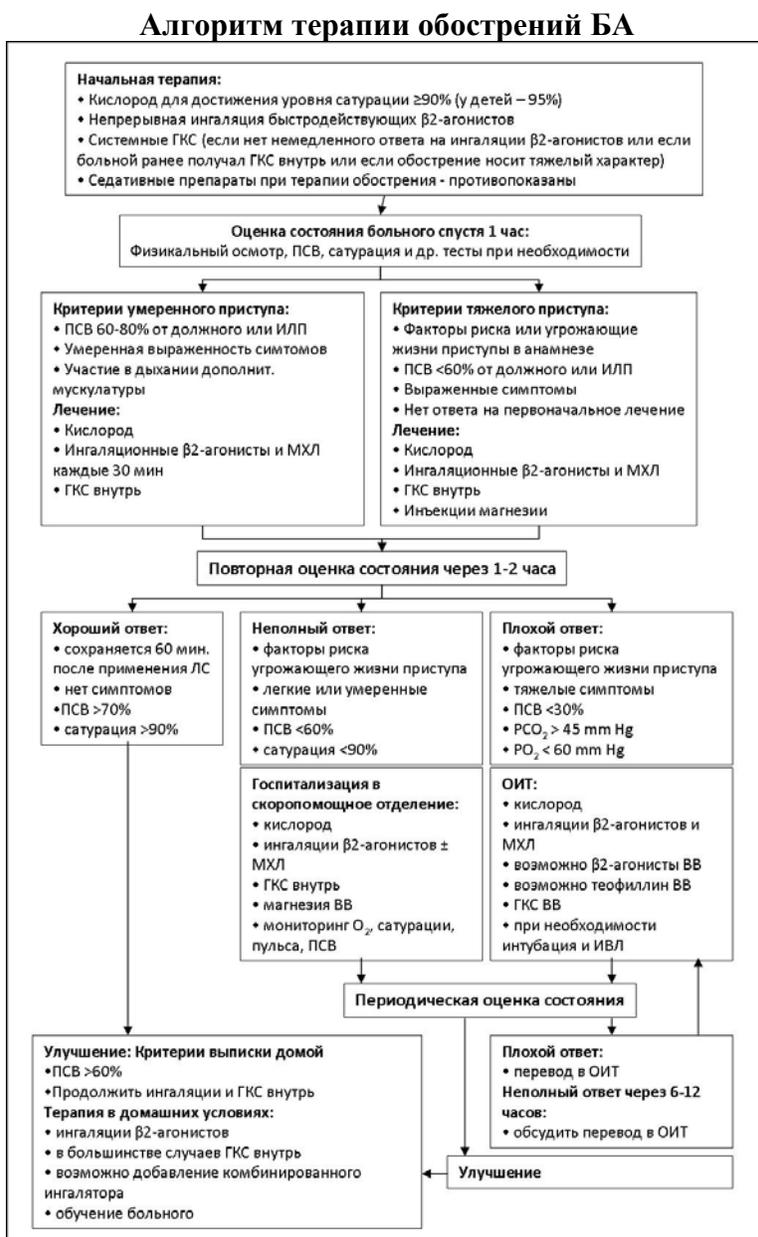
- у больных получающих только ингаляционные иГКС (средние и высокие дозы) дозу препарата можно снижать на 50% каждые 3 мес. (**уровень доказательности В**);
- если у больных, получающих низкие дозы ингаляционных ГКС, было достигнуто контролируемое течение заболевания, можно перейти на прием этих препаратов 1 раз в день (**уровень доказательности А**). Из числа применяющихся в нашей стране ингаляционных ГКС возможность назначения 1 раз в сутки была доказана только для Будесонида;
- снижение объема терапии у больных, получающих ингаляционные ГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (LABA): доза иГКС снижается на 50%, доза LABA остается прежней (**уровень доказательности В**). В последующем, если контроль сохраняется – можно перейти на низкую дозу ингаляционных ГКС и отменить LABA (**уровень доказательности D**). В качестве альтернативы комбинация ингаляционных ГКС и LABA может назначаться 1 раз в день или можно отменять LABA при сохранении прежней дозы ингаляционных ГКС;
- наконец базисную терапию можно полностью отменить, если больной получает минимальную дозу препарата и в течение года отмечается стабильное состояние (**уровень доказательности D**).

Любое обострение бронхиальной астмы, согласно положениям новой редакции Глобальной инициативы, требует пересмотра фармакотерапии. Под обострением астмы понимается не только быстрое и значительное ухудшение состояния больного, но и отсутствие контроля над астмой в течение недели (любые 3 из перечисленных ниже признаков):

- появление симптомов в дневные часы хотя бы 3 дня в неделю;
- все случаи, при которых заболевание ограничивает повседневную активность больного;
- все случаи пробуждения ночью из-за симптомов БА;
- потребность в ингаляциях SABA хотя бы 3 дня в неделю;
- снижение ПСВ / ОФВ₁ ниже 80% от должного.

Терапия обострений в амбулаторной практике складывается из назначения ГКС внутрь и применения высоких доз ингаляционных β₂-агонистов – см. рис. 40.

Рис. 40



Сложившаяся практика лечения БА в РФ

Принятые в нашей стране «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких» под ред. академика РАМН *Чучалина А.Г.* (1999 г.) [34] и программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1998 г.) [22] в целом соответствуют основным положениям GINA [10] и EPR-2 [12]. Кроме того, 95% врачей поликлинического звена отвечая на вопросы анкеты сообщили, что применяют на практике положения более поздней редакции GINA 2002 г.

Однако в РФ фармакотерапия существенно отличается от фармакотерапии этого заболевания в США и Европе.

Представление о реальной практике лечения астмы в нашей стране дают данные фармакоэпидемиологических исследований. Например, *Смоленов И.В. и соавт.* провели ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование 200 амбулаторных карт детей с БА в возрасте 1-16 лет, наблюдавшихся в поликлинике г. Волгограда в 1999-2000 гг. и обращавшихся за помощью в связи с симптомами астмы [32]. Диагноз БА впервые был установлен пульмонологом/аллергологом стационара у 73% больных, аллергологом поликлиники – у 7, педиатром поликлиники/стационара – у 4, другим врачом – у 16%. Наиболее часто выявлялось среднетяжелое (57%) и тяжелое (23%) течение БА. Среди противовоспалительных препаратов, назначенных для долговременной терапии БА, преобладали Кромогликат натрия (применялся у 66,5% больных в течение года), Флутиказона пропионат (28,5%), комбинированные препараты (Кромогликат/Фенотерол) (14%), Беклометазон (10,5%), Недокромил натрия (7%), Монтелукаст (1%). Из бронходилататоров длительного действия наиболее часто применялись пролонгированные Теофиллины (32,5%) и Сальметерол (3,5%). Для купирования приступов удушья назначались Сальбутамол (65,5%), Эуфиллин (64,5%), Фенотерол (6,5%), Ипратропиум/Фенотерол (4%), Орципреналин (2%). Другие препараты, используемые для лечения БА, включали антигистаминные средства (38,5%), Кетотифен (23,5%), иммуномодуляторы (16%), гомеопатические средства (6%). Полученные данные о сложившихся стереотипах лечения БА у детей заявляют о необходимости провести коррекцию региональных стандартов оказания медицинской помощи больным с этой патологией, оптимизировать программы образования врачей-педиатров.

В 2000 г. было проведено первое российское ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование детской астмы (ФЭДА) [41]. Целью исследования явилось изучение существующих стереотипов лечения бронхиальной астмы у детей в различных регионах РФ, а также участия врачей различных специальностей в наблюдении за больными БА. Исследование проводилось в 9 центрах: в Барнауле, Волгограде, Екатеринбурге, Иркутске, Казани, Новокузнецке, Ростове-на-Дону, Смоленске и Томске. В исследование было включено 1800 больных. При анализе потребления лекарственных средств при бронхиальной астме у детей выявлены характерные стереотипы нерационального применения препаратов:

- использование потенциально токсичных препаратов, когда существуют препараты, более эффективные и менее токсичные (например, применение короткодействующих Теофиллинов вместо Сальбутамола, пролонгированных Теофиллинов вместо β_2 -агонистов длительного действия и т.д.);
- применение неэффективного препарата в случае, когда есть более эффективная альтернатива (например, использование Кетотифена при среднетяжелой астме; Кромогликата натрия – при тяжелой астме);
- назначение лекарственной терапии в случаях, когда в ней нет необходимости (например, постоянная терапия эпизодической сезонной астмы мембраностабилизирующими средствами);

- сохранение терапии в случае, когда она должна быть прекращена (например, продолжение курса специфической иммунотерапии при увеличении тяжести астмы);
- назначение парентеральных препаратов в случае, когда существуют адекватные средства, предназначенные для приема внутрь или ингаляционного назначения (например, внутримышечное введение Эуфиллина для купирования приступов астмы);
- чрезмерное использование эффективных препаратов (например, назначение высоких доз ингаляционных кортикостероидов при легком/среднетяжелом течении бронхиальной астмы);
- использование неадекватных доз препаратов (например, низких доз Теофиллина, не обладающих бронхорасширяющим эффектом, субтерапевтических доз мембраностабилизирующих средств и т.д.);
- назначение препарата, приводящего к улучшению состояния больного, но не позволяющего достигнуть основных целей лечения (например, полного устранения постнагрузочного бронхоспазма);
- отказ от применения новых и эффективных препаратов (например, антагонистов лейкотриенов при легком течении астмы);
- одновременное назначение большого числа препаратов, что повышает вероятность развития лекарственных взаимодействий;
- продолжение использования препарата после выявления у него значимых токсических эффектов (например, эфедрин-содержащих средств для купирования приступов астмы).

О ситуации с фармакотерапией БА у взрослых можно судить по данным небольшого фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в Москве в 2001-2002 гг. [2]. В этом исследовании анализ базисной терапии выявил, что только 30% больных в группе с легким персистирующим течением получали адекватную базисную терапию: 20% больных были назначены иГКС (в дозе 200 ± 110 мкг/сут в пересчете на Беклометазон), менее 10% получали пролонгированные бронхолитики. Остальные пациенты либо не получали базисной терапии (20%), либо применяли препараты группы метилксантинов (52%).

Потенциально эффективные противовоспалительные препараты в группе с умеренным течением БА ранее были назначены 36% пациентов (иГКС в средней суточной дозе 645 ± 367 мкг/сут – в пересчете на Беклометазон). Большинство же пациентов получали препараты, не позволявшие в качестве монотерапии контролировать течение БА: Интал (15%) или препараты, не имеющие противовоспалительного действия: метилксантины (22%).

В группе пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы выявлен большой удельный вес монотерапии системными ГКС (в средней суточной дозе $1,26 \pm 0,3$ мг/сут в пересчете на преднизолон), но только у 5% пациентов наряду с ГКС для приема внутрь получали иГКС. Около 50% пациентов была назначена базисная терапия иГКС, однако дозы ингаляционных стероидов не соответствовали рекомендованным GINA, 2002 г. и мало отличались от доз, применявшихся у больных с умеренным течением БА (708 ± 378 мкг/сут в пересчете на Беклометазон).

Таким образом, основными причинами неадекватной терапии являлись частое использование заведомо малоэффективных ЛС (Интал, Кетотифен, Теофиллин) и несоответствие назначаемых доз ингаляционных глюкокортикостероидов тяжести заболевания.

В качестве средств для купирования симптомов только у 77% пациентов были назначены β_2 -агонисты короткого действия (Вентолин – 34%, Беротек – 33%, Сальбутамол – 6%, Беродуал – 4%); остальные больные использовали либо препараты Теофиллина (15%), либо Интал плюс (8%), что не соответствует международным стандартам лечения.

Наиболее точное представление об особенностях фармакотерапии бронхиальной астмы в нашей стране можно получить, опираясь на результаты *Национального исследования качества медицинской помощи больным БА*, проведенного в 2005 г. ММА им. И.М. Сеченова и НИИ Пульмонологии [44]. В основе исследования лежало анкетирование практических врачей различных амбулаторных лечебных учреждений из 34 населенных пунктов РФ и их пациентов, страдающих БА.

Вопросы, обращенные к врачам, касались: источников информации по фармакотерапии БА, взглядов врачей на отдельные вопросы тактики терапии этого заболевания. В анкете также предлагалось перечислить наиболее эффективные (по мнению врача) препараты для терапии БА. Анкета для больного содержала вопросы о тяжести течения и частоте отдельных проявлений заболевания (выраженность отдельных симптомов заболевания, частота обращения за амбулаторной и стационарной медицинской помощью). Наряду с этим, больным было предложено перечислить те препараты, которые они получали по поводу БА на момент анкетирования и высказаться по поводу эффективности отдельных препаратов и всего лечения в целом.

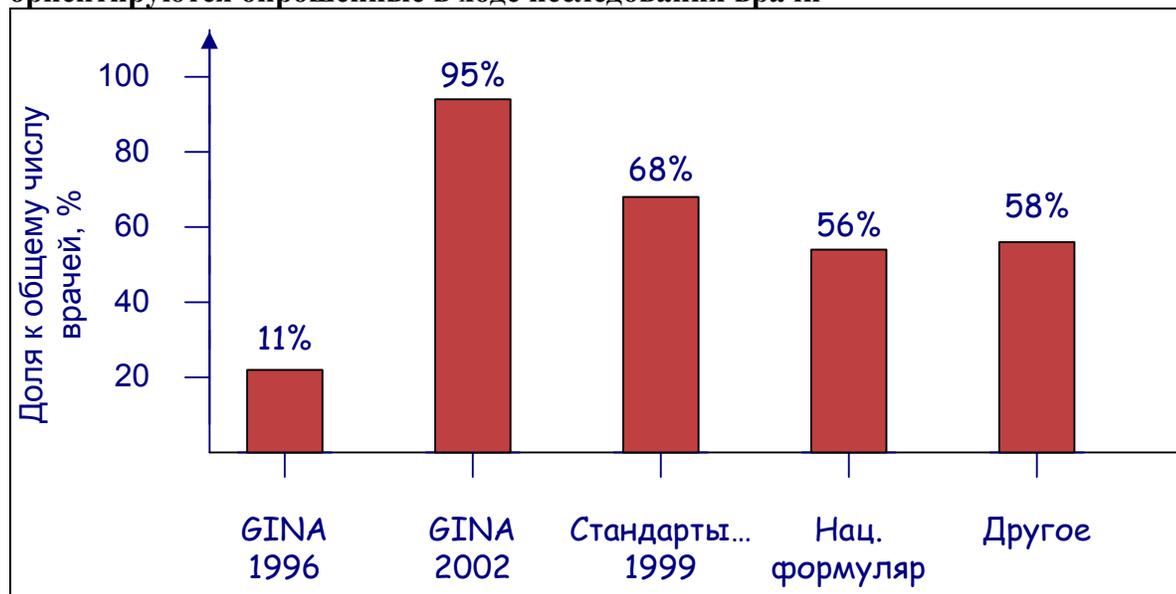
Больные, которым было предложено заполнить анкеты, не отбирались искусственно: анкеты предлагались всем больным БА, пришедшим на прием к врачу, поэтому популяция исследования в целом совпадает с популяцией обычных посетителей амбулаторных лечебных учреждений.

Исследование проводилось в 20 регионах Российской Федерации. В исследование были включены больные из 34 населенных пунктов Башкирии, Чувашии, Краснодарского края, Красноярского края, Белгородской обл., Брянской обл., Воронежской обл., Калужской обл., Кировской обл., Курской обл., Липецкой обл., Московской обл., Нижегородской обл., Новосибирской обл., Орловской обл., Пермской обл., Ростовской обл., Свердловской обл., Смоленской обл. и Тюменской обл. Всего в исследовании приняли участие 120 врачей и 1362 больных.

Средняя продолжительность работы по специальности у врачей, принявших участие в анкетировании, составляла 16 ± 8 лет. Основная масса опрошенных врачей (51%) работала в районных поликлиниках, еще 7% – в поликлиниках при промышленных предприятиях. 36% опрошенных работали в различных клиничко-диагностических центрах, наконец, 6% в качестве места работы указали различные лечебные учреждения, осуществляющие медицинскую помощь на коммерческой основе. Таким образом, в исследовании были представлены практически все виды лечебных учреждений, осуществлявших амбулаторную помощь больным БА.

Большинство (88%) врачей применяли в своей деятельности сразу несколько руководств или стандартов различных лет, в том числе документы, содержащие разные критерии оценки тяжести состояния и разные рекомендации по лечению больных БА. В целом, преобладающее число врачей (95%) заявило о том, что в своей практике они ориентируются на требования Глобальной инициативы по БА GINA, 2002 г. [145]. Среди других, часто называемых руководств фигурировали «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких» [34], первое издание GINA, 1996 г. [6] и требования Формулярной системы (рис. 41). Таким образом, большинство врачей, принявших участие в анкетировании используют в своей практической деятельности современные рекомендации по клинической практике, основанные на принципах доказательной медицины.

Руководства по клинической практике и стандарты на требования которых ориентируются опрошенные в ходе исследования врачи



Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали лица с тяжелым течением БА (71,4%) от общего числа больных. На долю больных с умеренной и легкой персистирующей БА пришлось, соответственно 21,1% и 4,8% от общего числа больных. Больные с легкой интермиттирующей БА составляли меньшинство среди посетителей амбулаторных лечебных учреждений – 2,7% от общего числа больных. Полученные данные показывают, что за медицинской помощью чаще всего обращаются больные с более тяжелым течением БА, хотя в популяции основная масса больных БА имеет легкое течение заболевания. В 8-ми из 20-ти регионов РФ, в которых проводилось исследование (Краснодарский край, Брянская обл., Калужская обл., Кировская обл., Курская обл., Московская обл., Орловская обл., Ростовская обл.) на долю больных с тяжелым течением БА приходилось более $\frac{3}{4}$ от общего числа включенных в исследование больных.

Исходя из сказанного выше, можно было бы предполагать, что большинство врачей должны оценивать тяжесть течения БА у своих пациентов исходя из критериев, данных в пересмотре GINA 2002 г. (в отличие от издания 1996 г., GINA 2002 г. предполагает, что наряду с симптомами заболевания при оценке тяжести течения БА решающее значение принадлежит характеру базисной терапии, которую получают больные).

В цитируемом исследовании у каждого из включенных больных имелась возможность сравнивать объективную тяжесть течения БА (исходя из частоты симптомов и объема проводимой терапии) с диагнозом лечащих врачей. Сопоставление диагнозов и объективных данных показало, что 55,2% случаев врачи неправильно оценивали тяжесть течения БА. Причем в 84% от всех случаев ошибочной диагностики тяжести течения БА речь идет о недооценке тяжести БА. На рис. 42 сопоставлено количество больных с БА различной тяжести при оценке врачами поликлиник и исследователями. Высокая доля ошибок врачей при определении тяжести течения БА, вероятно, связана с тем, что врачи не учитывали характер проводимой больным базисной терапии.

Тяжесть течения БА: оценка врачей принявших участие в исследовании и результаты оценки анкет пациентов



Все больные, прошедшие анкетирование, получали какие-либо медикаментозные назначения по поводу БА. В целом для терапии БА врачи использовали 64 различных препарата, интенсивность применения которых указана в табл. 29. Интенсивность потребления отдельных препаратов оценивалась с использованием АТС-DDD методологии [56] по числу установленных суточных доз каждого препарата (Defined Daily Dose – DDD) на 100 больных в сутки (DDDs/100 больных). Как следует из табл. 29 наиболее интенсивно назначаемыми у больных БА были ингаляционные бронхолитики (Беротек, Беродуал и Сальбутамол или Вентолин). Из числа препаратов для базисной терапии наиболее интенсивно (DDDs/100 больных >10) назначались Беклазон, Фликсотид, Теопек, Преднизолон и Альдецин.

Таблица 29

Интенсивность назначения отдельных препаратов у больных БА

Коммерческое название препарата	Международное непатентованное наименование	Компания производитель	Интенсивность назначения DDDs/100 больных
Беротек	фенотерола гидробромид	BOEHRINGER INGELHEIM	34,51
Беродуал	фенотерола гидробромид / ипратропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	24,16
Сальбутамол	сальбутамол	различные	23,49
Беклазон	беклометазона дипропионат	NORTON HEALTHCARE	23,27
Вентолин	сальбутамол	GSK	13,95
Фликсотид	флутиказона пропионат	GSK	13,58
Теопек	теофиллин	нет данных	12,92
Преднизолон	преднизолон	различные	11,53
Альдецин	беклометазона дипропионат	SCHERING-PLOUGH	10,06
Беклоджет	беклометазона дипропионат	CHIESI S.A.	9,69
Эуфиллин	аминофиллин	нет данных	8,66
Пульмикорт	будесонид	ASTRAZENECA	7,34
Интал	кромоглициевая кислота	AVENTIS PHARMA	7,12

Бенакорт	будесонид	ПУЛЬМОМЕД	6,75
Форадил	формотерола фумарат	NOVARTIS PHARMA	6,75
Полькортолон	триамцинолона ацетонид	различные	6,46
Бекотид	беклометазона дипропионат	GSK	6,02
Серевент	сальметерол	GSK	5,29
Дитек	фенотерола гидробромид / кромоглициевая кислота	BOEHRINGER INGELHEIM	4,99
Серетид	сальметерол / флутиказона пропионат	GSK	4,85
Теогард	теофиллин	KRKA	4,04
Окис	формотерола фумарат	ASTRAZENECA	3,82
Тайлед	недокромил натрия	AVENTIS PHARMA	3,74
АЦЦ	ацетилцистеин	HEXAL AG	2,94
Будесонид	будесонид	GSK	2,06
Атровент	ипратропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	1,91
Беклометазон	беклометазона дипропионат	нет данных	1,76
Бромгексин	бромгексина гидрохлорид	различные	1,62
Теофедрин	комбинированный препарат	нет данных	1,54
Кетотифен	кетотифена фумарат	различные	1,4
Симбикорт	будесонид / формотерола фумарат дигидрат	ASTRAZENECA	1,03
Дексаметазон	дексаметазон	различные	0,66
Кропоз	кромоглициевая кислота	GSK	0,66
Саламол	сальбутамол	NORTON HEALTHCARE	0,59
Лазолван	амброксол гидрохлорид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,51
Беклофорте	беклометазона дипропионат	GSK	0,44
Кларитин	лоратадин	SCHERING-PLOUGH	0,44
Сальтос	сальбутамола гемисукцинат	ПУЛЬМОМЕД	0,44
Супрастин	хлоропирамина гидрохлорид	EGIS PHARMACEUTICALS	0,44
Астмопент	орципреналина сульфат	GSK	0,37
Ингакорт	флунизолид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,37
Аскорил	комбинированный препарат	GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,29
Эреспал	фенспирида гидрохлорид	Лаборатории Сервье	0,22
Аколат	зафирлукаст	ASTRAZENECA	0,15
Кестин	эбастин	AVENTIS PHARMA	0,15
Метипред	метилпреднизолон	ORION CORPORATION	0,15
Сингуляр	монтелукаст	MSD	0,15
Тавегил	клемастин	нет данных	0,15
Халиксол	амброксола гидрохлорид	EGIS PHARMACEUTICALS	0,15
Азитромицин	азитромицин	нет данных	0,07
Амбросан	амброксола гидрохлорид	PRO.MED.CS Praha	0,07
Аскорил	комбинированный препарат	GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,07
Диазолин	мебгидролин	АКРИХИН	0,07
Дипроспан	беклометазона дипропионат	SCHERING-PLOUGH	0,07
Кларотадин	лоратадин	АКРИХИН	0,07
Кеналог	триамцинолон	различные	0,07
Кромолин	кромоглициевая кислота	NORTON HEALTHCARE	0,07
Лоратадин	лоратадин	нет данных	0,07
Сальбен	сальбутамол	ПУЛЬМОМЕД	0,07
Спирива	тиотропия бромид	BOEHRINGER INGELHEIM	0,07
Телфаст	фексофенадина гидрохлорид	AVENTIS PHARMA	0,07
Фликсоназе	флутиказона пропионат	GSK	0,07
Цефазолин	цефазолин	нет данных	0,07
Эриус	дезлоратадин	SCHERING-PLOUGH	0,07

Интенсивность назначения препаратов по фармакологическим группам и международным непатентованным наименованиям приводится в табл. 30. Как видно из этой таблицы наиболее интенсивно назначаемыми у больных БА средствами оказались Фенотерол и его комбинации с другими лекарственными средствами, Беклометазона дипропионат и Сальбутамол.

Таблица 30

Интенсивность назначения препаратов по фармакологическим группам и международным непатентованным наименованиям

Группа препаратов	DDDs/100 больных
Фенотерол и его комбинации	63,66
Беклометазон	51,32
Сальбутамол	38,55
Системные ГКС	18,87
Теофиллин	16,96
Будесонид	16,15
β_2 -адреностимуляторы длительного действияLABA	15,86
Флутиказон	13,58
Кромоны	11,60
Аминофиллин	8,66
иГКС + β_2 -адреностимуляторы длительного действияLABA	5,87
Муколитики	5,29
Антигистаминные	2,94
M-холинолитикиХЛ	1,98
Теофедрин	1,54
Другие	1,40
Ингибиторы лейкотриенов	0,29
Антибиотики	0,15

В целом при терапии БА врачи наиболее активно применяли β_2 -адреностимуляторы короткого действия (SABA) – 37,2% от общей интенсивности назначений и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – 29,5% всех назначений, что в целом соответствует требованиям GINA. Но наряду с этим исследование показало, что 20,7% больных БА персистирующего-тяжелого течения вообще не получали ГКС. Доля больных, применявших иГКС по отдельным регионам представлена в табл. 31. Например, в Краснодарском крае иГКС получали только 57,63%, в Калужской обл. – 60%, в Кировской обл. – 66%, в Курской обл. – 50%, в Московской обл. – 53,49%, а в Ростовской обл. – 56,6% больных. Между тем доля больных с тяжелым течением БА в этих областях превышает $\frac{3}{4}$ от общего числа прошедших анкетирование.

Недостаточное применение иГКС компенсируется неоправданно интенсивным использованием ГКС внутрь или в виде инъекций. Из числа включенных в исследование 17,9% больных регулярно принимают ГКС внутрь. В Московской и Курской областях, а также в Краснодарском крае доля больных, получавших ГКС внутрь превышает 30% от общего числа больных, а в Башкирии и Орловской области аналогичный показатель составляет 20-30% от общего числа больных.

Только 8,73% больных получали комбинированную (иГКС + LABA) терапию. В Смоленской, Кировской и Курской областях β_2 -адреностимуляторы длительного действия (LABA) – практически не назначались (табл. 31). Комбинированные препараты, содержащие в своем составе иГКС и LABA (Симбикорт, Серетид) получали только 5,5% больных БА. Лишь в Московской, Брянской, Орловской областях и в Башкирии эти средства получали более чем 5% больных.

Таблица 31

Доля больных, постоянно получающих иГКС и β_2 -адреностимуляторы длительного действия по отдельным регионам РФ

Регион РФ	Доля получающих иГКС, %	Доля больных получавших β_2 -адреностимуляторы длительного действия, %
Башкирия	50,00	10,00
Чувашия	67,57	10,81
Краснодарский край	57,63	7,63
Красноярский край	48,65	11,71
Белгородская обл.	90,00	70,00
Брянская обл.	82,50	40,00
Воронежская обл.	84,75	33,90
Калужская обл.	60,00	14,00
Кировская обл.	66,00	1,96
Курская обл.	50,00	3,33
Липецкая обл.	82,14	21,43
Московская обл.	53,49	23,26
Нижегородская обл.	66,67	4,65
Новосибирская обл.	56,98	15,12
Орловская обл.	77,78	44,44
Пермская обл.	72,92	10,42
Ростовская обл.	56,60	7,55
Свердловская обл.	71,59	32,95
Смоленская обл.	100,00	0,00
Тюменская обл.	54,55	19,70

Среди назначений врачей наиболее часто фигурировали препараты компаний *Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Norton Healthcare, AstraZeneca, Aventis Pharma* и *Schering-Plough*. На долю препаратов этих компаний приходится 62,6% от общей интенсивности назначений больным БА (табл. 32).

Таблица 32

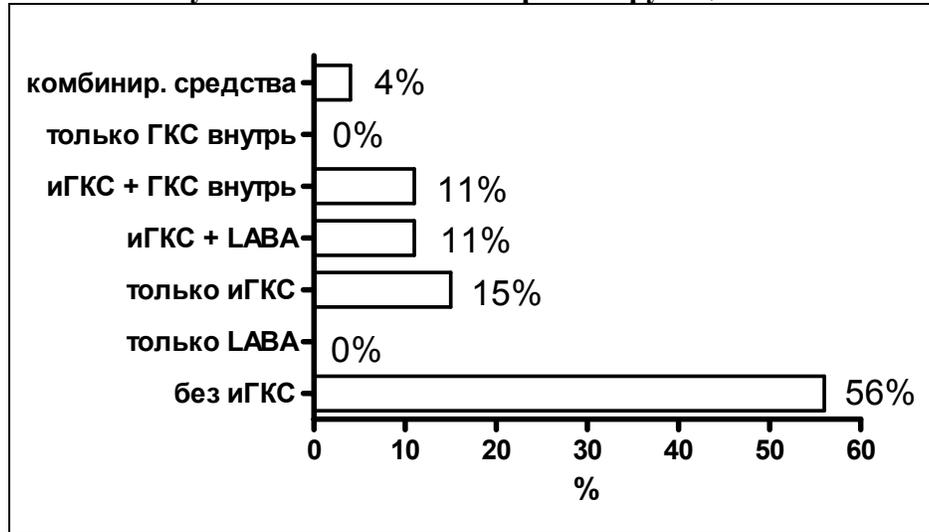
Доля продуктов различных фармацевтических компаний в общей интенсивности назначений больным БА

Компания	Доля продуктов компаний в общей интенсивности назначений больным БА, %
BOEHRINGER INGELHEIM	24,2
GSK	17,2
NORTON HEALTHCARE	8,7
ASTRAZENECA	4,5
AVENTIS PHARMA	4,0
SCHERING-PLOUGH	3,9
CHIESI S.A.	3,5
ПУЛЬМОМЕД	2,6
NOVARTIS PHARMA	2,5
EGIS PHARMACEUTICALS	0,2
GLENMARK PHARMACEUTICALS	0,1
Другие	28,5

Данные анкетирования позволяют сделать вывод о том, что значительная часть нерациональных / несоответствующих требованиям GINA назначений объясняется в первую очередь ошибками в определении тяжести течения БА. На рис. 43 показан характер назначений у тех больным, кому был поставлен диагноз легкой интермиттирующей БА. С точки зрения рекомендаций GINA таким больным показаны только SABA, однако врачи, оценившие состояние больного как БА наиболее легкого течения в 15% случаев назначали таким больным иГКС, в 15% иГКС в сочетании с LABA, а 11% таких больных ежедневно применяли ГКС внутрь.

Рис. 43

Назначения у больных легкой интермиттирующей БА

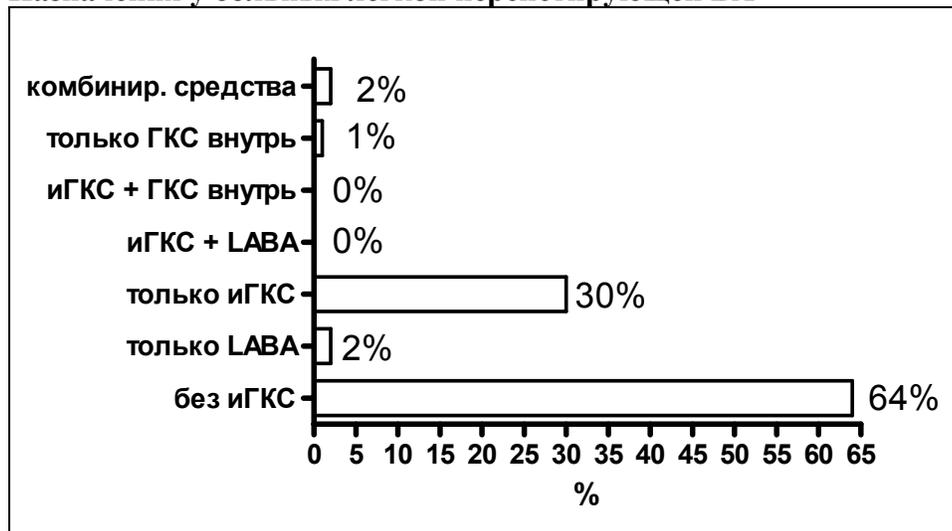


Примечание. LABA – β_2 -адреностимуляторы длительного действия; SABA – β_2 -адреностимуляторы короткого действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

Среди больных с легкой персистирующей БА (рис. 44), вопреки рекомендациям GINA, 64% опрошенных не получали иГКС, но вместе с тем у 2% были назначены LABA без иГКС, а 1% больных получал ГКС внутрь.

Рис. 44

Назначения у больных легкой персистирующей БА

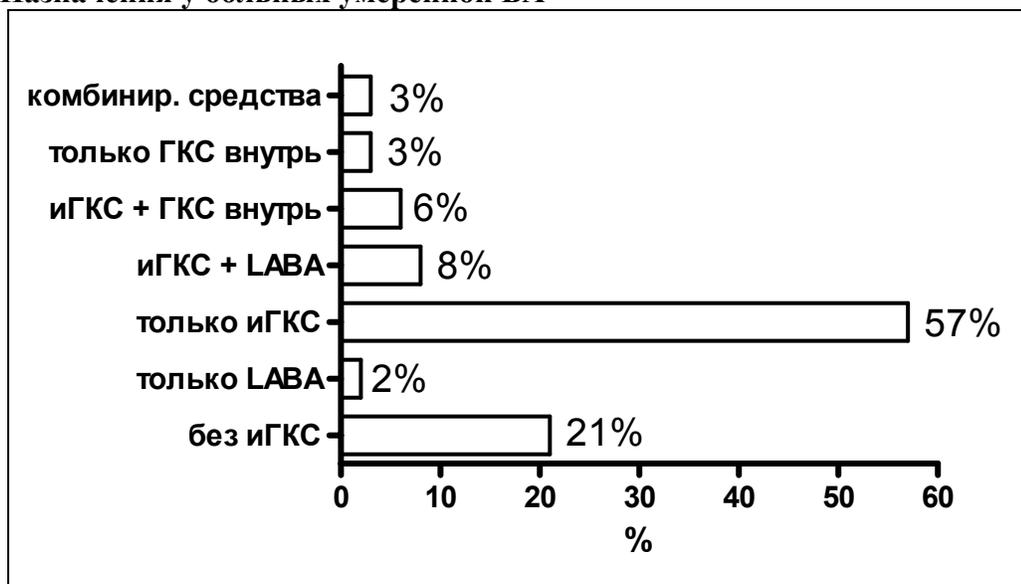


Примечание. LABA – β_2 -адреностимуляторы длительного действия; SABA – β_2 -адреностимуляторы короткого действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

При БА умеренного течения 21% не получали иГКС, только 11% больных получали комбинированную (иГКС и LABA) терапию, но наряду с этим 9% пациентов принимали иГКС внутрь (рис. 45). Наконец, среди больных с тяжелой БА (рис. 46) 6% пациентов не получало иГКС, на долю комбинированной терапии приходилось только 24% случаев и неоправданно большое число больных (39%) получали ГКС внутрь.

Рис. 45

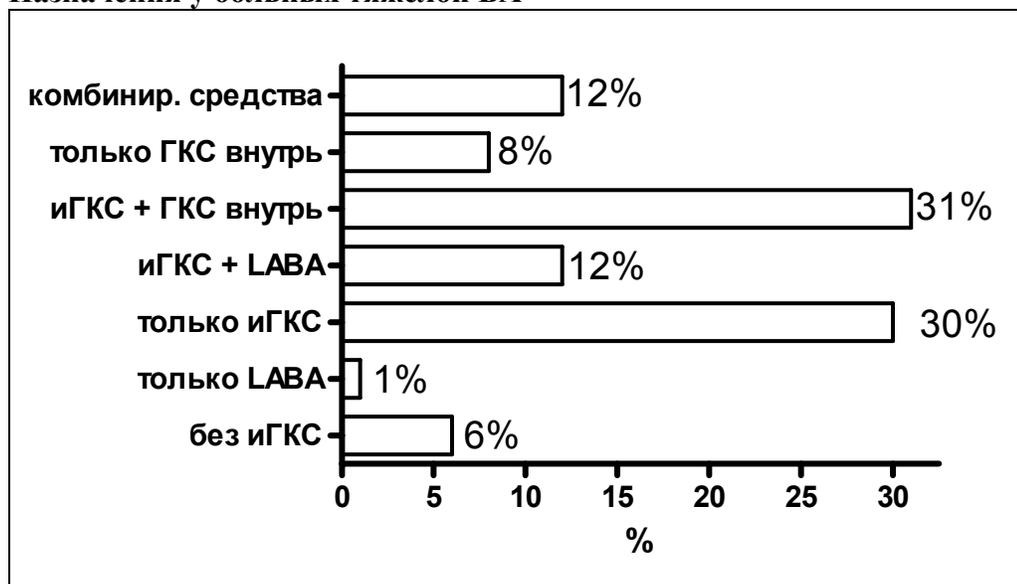
Назначения у больных умеренной БА



Примечание. LABA – β_2 -адреностимуляторы длительного действия; SABA – β_2 -адреностимуляторы короткого действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

Рис. 46

Назначения у больных тяжелой БА

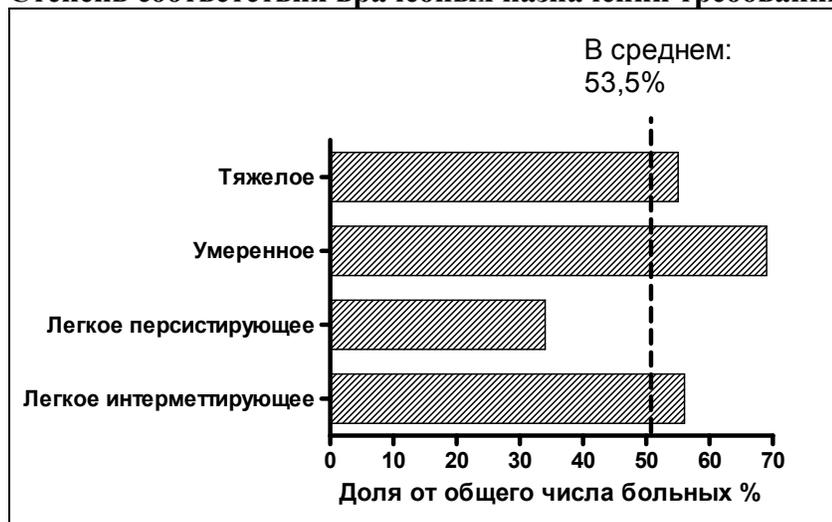


Примечание. LABA – β_2 -адреностимуляторы длительного действия; SABA – β_2 -адреностимуляторы короткого действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

В целом, лишь у 53,5% базисная терапия соответствовала требованиям GINA (рис. 47)

Рис. 47

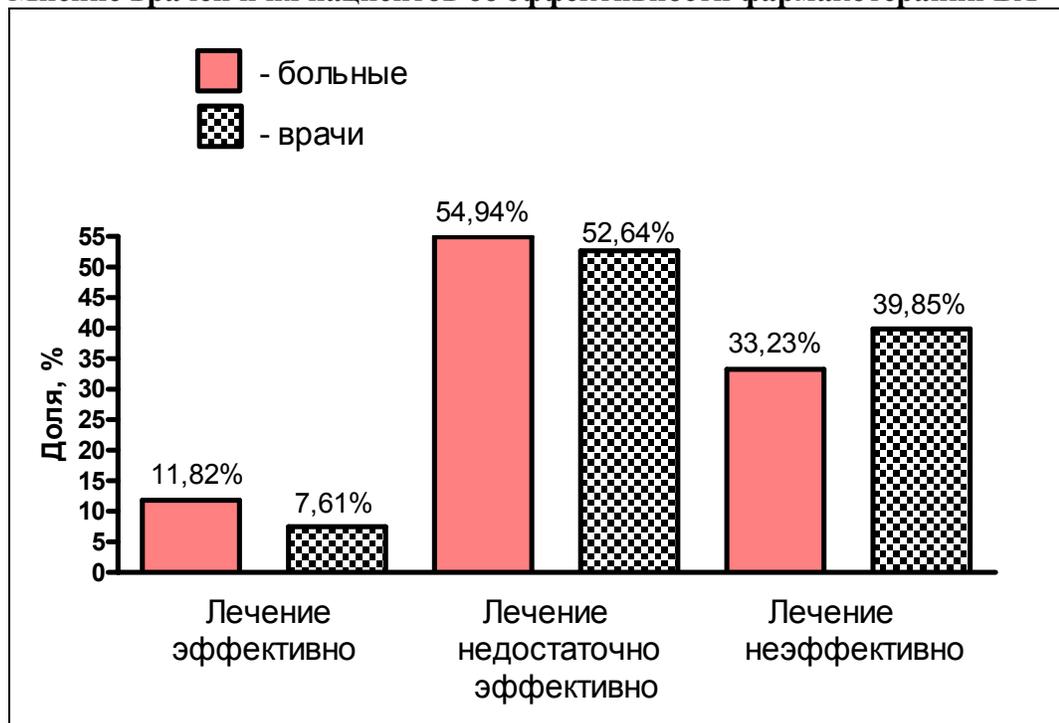
Степень соответствия врачебных назначений требованиям GINA



Участники анкетирования крайне низко оценивали эффективность терапии, при этом мнения врачей и их пациентов практически полностью совпадали (рис. 48).

Рис. 48

Мнение врачей и их пациентов об эффективности фармакотерапии БА



При опросе врачей о том, какие препараты для базисной терапии БА они считают наиболее эффективными, большинство опрошенных назвали:

- Симбикорт (78,3% опрошенных);
- Серетид (46,7% опрошенных);
- Фликсотид (16,7% опрошенных);
- Пульмикорт (15,8% опрошенных);
- Беклометазона дипропионат (6,6% опрошенных).

В качестве препаратов скорой помощи наиболее эффективными, по мнению врачей, являются Беротек, Сальбутамол, Форадил, Беродуал, Оксис и Симбикорт.

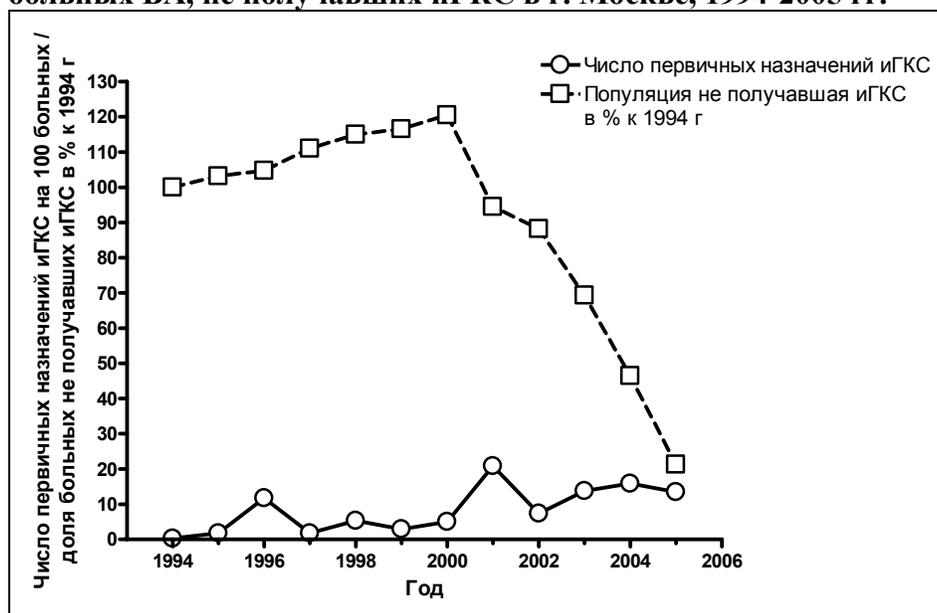
Сравнивая результаты опроса с данными об интенсивности назначений следует отметить, что препараты, названные в числе наиболее эффективных получали не более 5% больных, в то время как на долю беклометазона дипропионата (который лишь 6,6% опрошенных врачей отнесли к числу наиболее эффективных средств) приходилось 51,32% назначений.

В целом, на долю наиболее эффективных, по мнению врачей, препаратов приходится лишь 54% реальных назначений. Только такие средства, как Беротек, Сальбутамол и Беродуал часто фигурировали среди наиболее эффективных средств и, действительно, часто назначались больным.

Можно назвать еще несколько особенностей фармакотерапии БА в нашей стране. В первую очередь речь идет о медленном внедрении в клиническую практику современных препаратов и позднем начале противовоспалительной терапии у больных. Больные, которым иГКС были впервые назначены в 1996 г., получили эти препараты в среднем спустя 10 лет после установления диагноза персистирующей БА. Внедрение GINA позволило несколько сократить этот срок. Но и в 2005 г. средний интервал между диагнозом персистирующей БА и моментом назначения иГКС составляет в среднем 4,1 года (2,72-5,46), а для LABA и фиксированных комбинаций LABA и ингаляционных ГКС аналогичный показатель составляет 3 и 4 года, соответственно. В результате лишь с 2000 г. в нашей стране наметилась тенденция к сокращению популяции больных, не получающих иГКС (рис. 49).

Рис. 49

Интенсивность первичного назначения иГКС и динамика численности популяции больных БА, не получавших иГКС в г. Москве, 1994-2005 гг.



Отмечаются существенные отличия в качестве фармакотерапии между г. Москвой и другими регионами РФ (рис. 50). В частности московские врачи существенно интенсивнее назначают больным ингаляционные ГКС. Кроме того, московские врачи применяют ингаляционные ГКС в более высоких дозах, чем их коллеги из провинции (рис. 51).

Рис. 50

Интенсивность назначения отдельных противоастматических средств: г. Москва в сравнении с другими населенными пунктами РФ

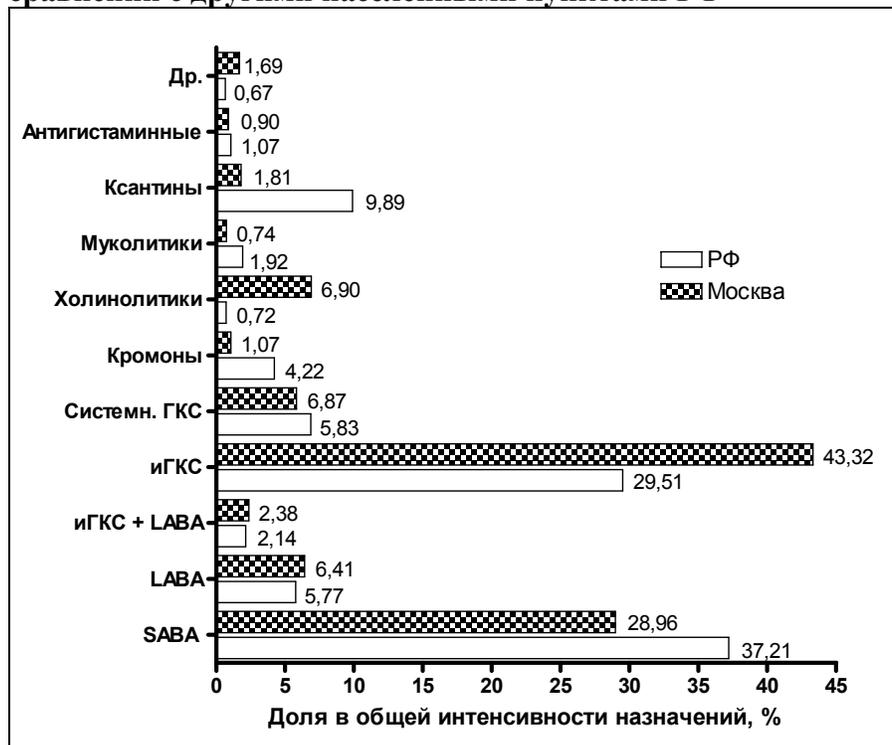
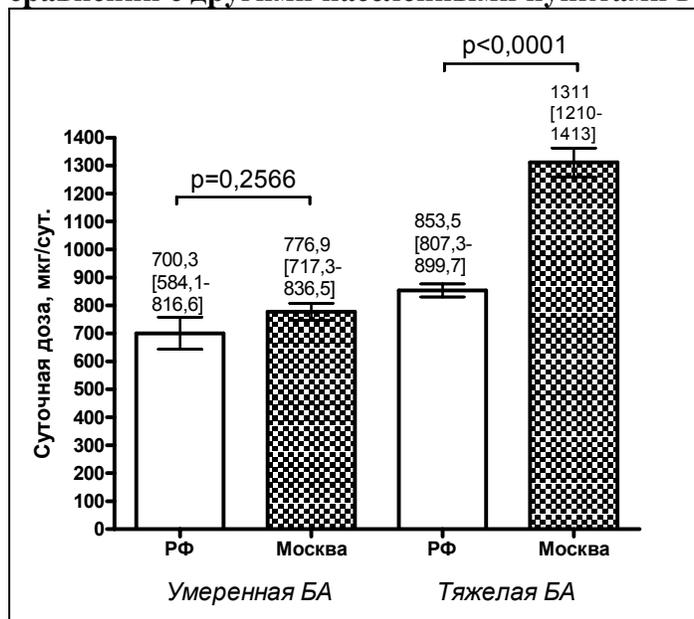


Рис. 51

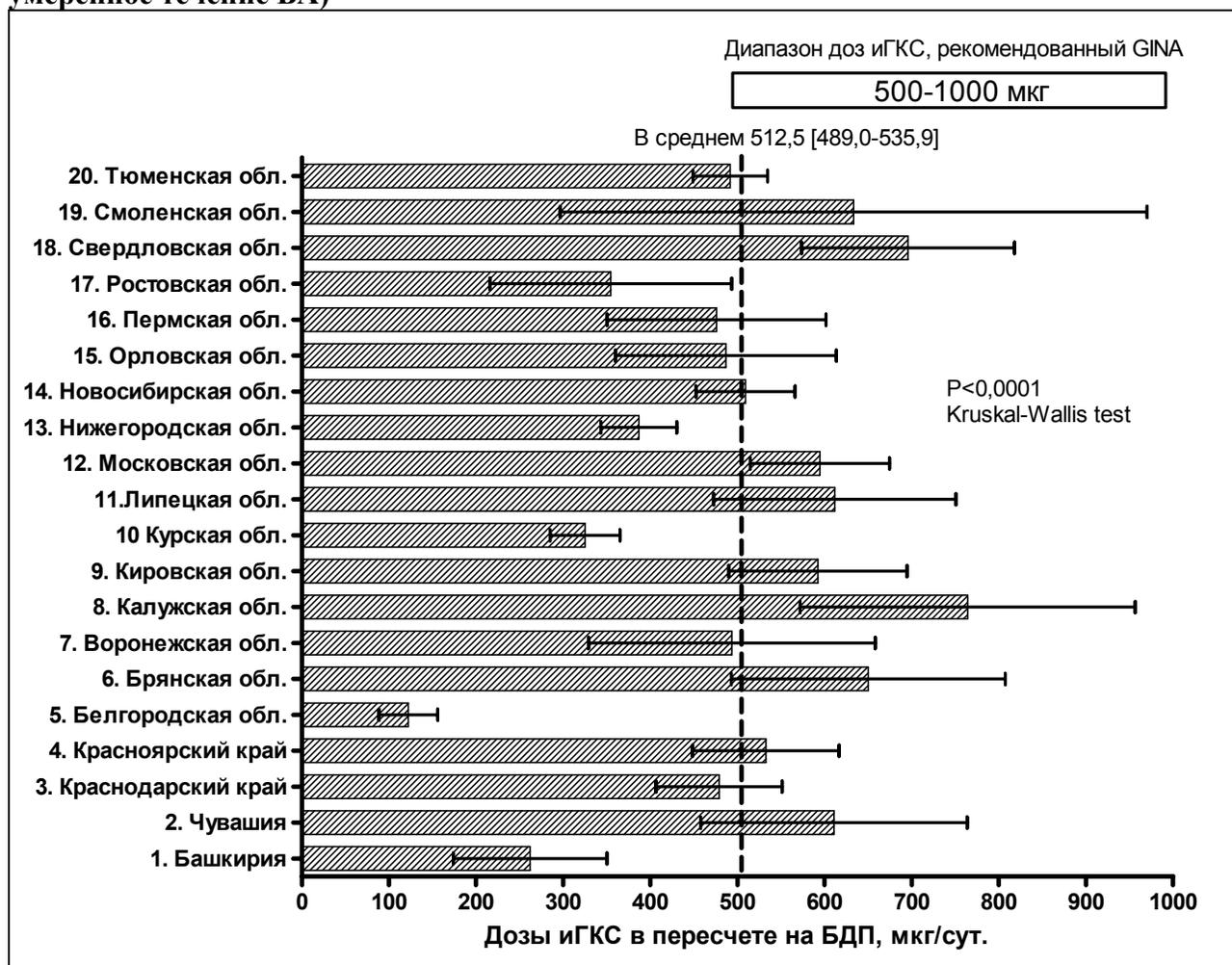
Средние дозы ингаляционных ГКС у больных с умеренной и тяжелой БА: г. Москва в сравнении с другими населенными пунктами РФ



Анализ средних доз ингаляционных ГКС, назначавшихся больным БА в различных регионах РФ показал, что эти дозы существенно различаются, кроме того, в трех регионах из 20 более 95% больных получали иГКС в дозах, соответствующих тяжести БА, в то же время в пяти регионах адекватные дозы иГКС назначались менее 5% больных (рис. 52).

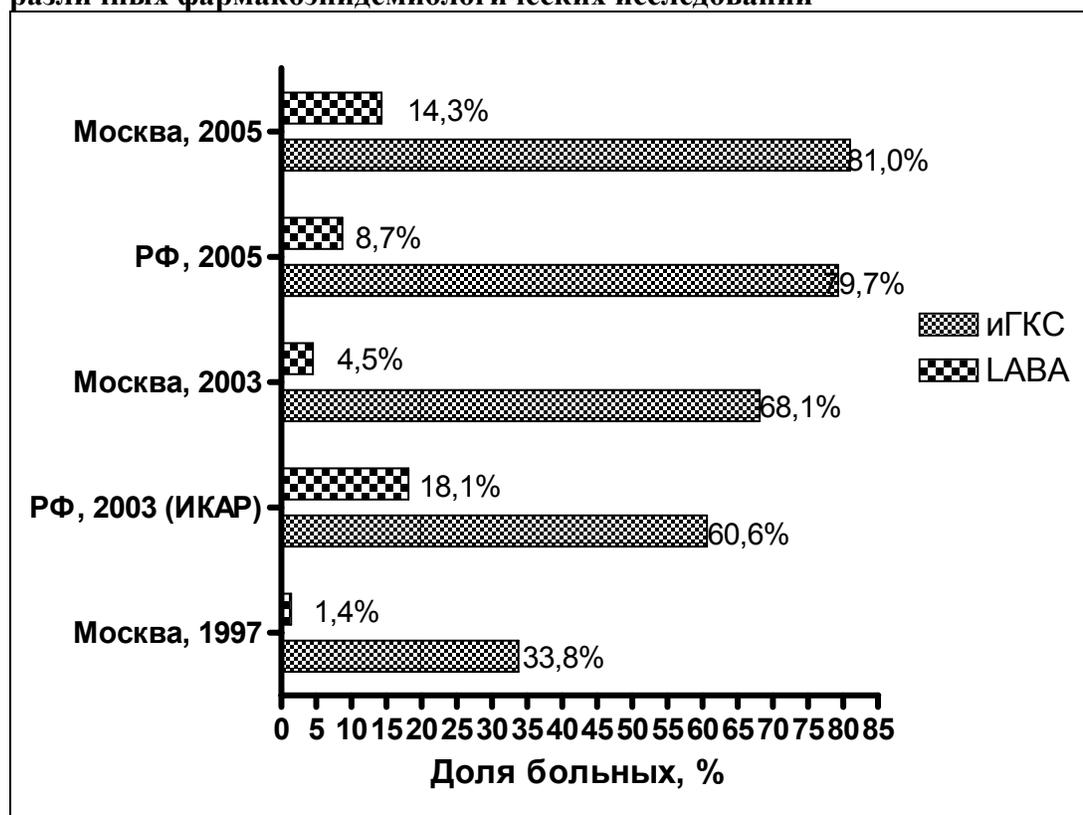
Рис. 52

Средние дозы иГКС, назначенных больным (в пересчете на беклометазона дипропионат и умеренное течение БА)

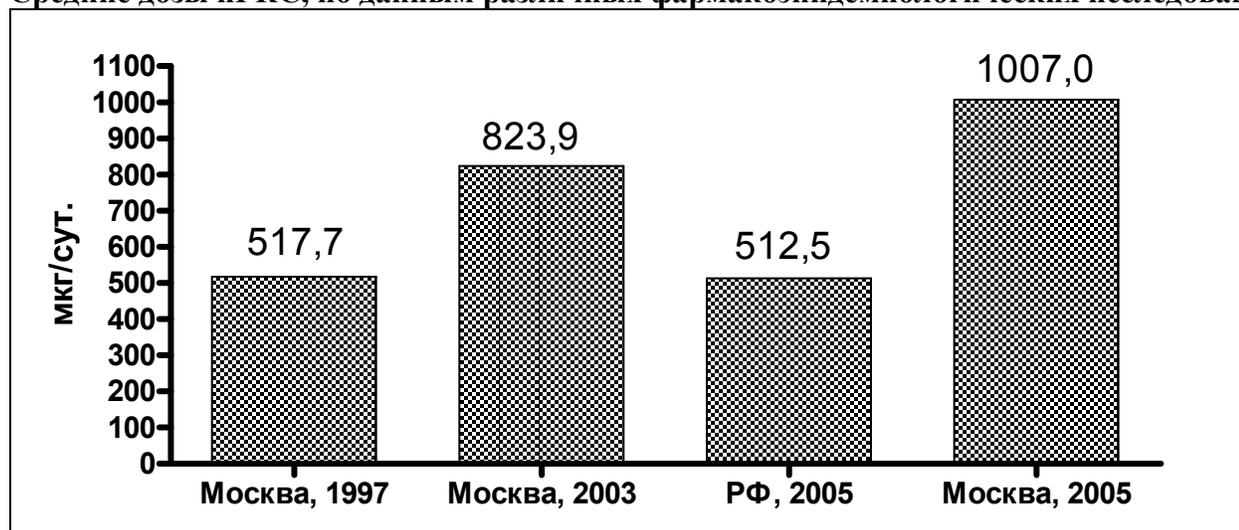


Тем не менее, сравнивая данные последних лет можно говорить о положительной динамике в фармакотерапии БА. В частности за последние 5 лет отмечается увеличение частоты назначения ингаляционных ГКС и LABA (рис. 53), кроме того, эти препараты назначаются в последнее годы в более адекватных дозах (рис. 54).

Рост частоты применения иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов, по данным различных фармакоэпидемиологических исследований



Средние дозы иГКС, по данным различных фармакоэпидемиологических исследований



Проведенные исследования показывают, что из числа больных БА, регулярно обращающихся за амбулаторной помощью 77,3% составляют лица трудоспособного возраста, причем у 71,4% больных приходится сталкиваться с тяжелым течением БА, что делает амбулаторное лечение таких больных очень актуальной социально-медицинской проблемой.

Одними из самых важных проблем являются частые ошибки в определении тяжести БА и подборе препаратов, соответствующих тяжести заболевания.

Приходится также констатировать наличие несоответствия между представлениями врачей о наиболее эффективных средствах терапии БА и реальными назначениями. Наиболее эффективные, по мнению врачей и с точки зрения доказательной медицины препараты назначались относительно редко. В первую очередь это относится к комбинированным препаратам (иГКС + LABA) и современным порошковым ингаляторам.

Существенной проблемой, по-прежнему, является недостаточно интенсивное применение иГКС, LABA, фиксированных комбинаций этих средств и большой удельный вес системных ГКС.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

БА является источником очень существенной финансовой нагрузки. Например, по данным Национального института заболеваний сердца, легких и крови США, общие затраты на лечение БА в США в 1998 г. составили 11,3 млрд. долларов США, в том числе 5,7 млрд. долларов США – прямые медицинские расходы и 3,8 млрд. долларов США – непрямые потери [232]. На Всемирном съезде, посвященном проблеме БА, были представлены данные о том, что средние ежегодные затраты на лечение больных БА в одной частной медицинской практике в Великобритании достигают примерно 83 тыс. долларов США, из которых 51% тратится на лекарства, 17% – на первичную медицинскую помощь, 7% – на специализированную амбулаторную помощь и 25% – на специализированную стационарную помощь.

Оценки стоимости БА на одного пациента варьируют от страны к стране из-за различий систем здравоохранения и в затратах связанных в лечении, а также из-за методов анализа. Общие затраты понесенные пациентами с БА, их семьями и обществом в целом включают:

- *прямые расходы* на лечение в стационаре, посещение клиники и лекарства;
- *непрямые расходы*, связанные с пропуском школы, невыходом на работу или невыполнением других обязанностей, преждевременной смертностью, снижением работоспособности [145].

Прямые затраты составляют от 33 до 90% от общих оцениваемых затрат в различных экономических исследованиях [47, 81, 113, 145, 315, 324]. Наибольший вклад вносят назначаемые лекарства (28-68%) и госпитализация (8-48%) [47, 81, 113, 145, 175, 315, 323, 324]. В непрямых затратах наибольшей составляющей является потеря нетрудоспособности. Чем выше степень тяжести заболевания, тем выше затраты на здравоохранения, как прямые так и не прямые [113, 139, 146, 163]. Стоимость лечения астмы возрастает, если болезнь плохо контролируется [190, 317]. Плохо контролируемая астма приводит к обострениям, которые требуют дополнительных обращений к врачу, вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций. Например, во Франции, медицинские затраты были в 2,5 раза выше у больных с плохо контролируемой астмой [317]. Затраты, связанные с БА, могут быть уменьшены, если пациенты должным образом будут использовать поддерживающую терапию, хотя это первоначально может вызвать увеличение затрат на лекарства и посещения врача, результатом улучшения контроля астмы будет последующее снижение других прямых затрат (например, госпитализации) и непрямых (например, потеря трудоспособности) [72, 145, 317].

Лечение БА связано со значительными расходами для пациента и общества в целом. Лечение пациентов с сопутствующей БА сочетается приблизительно с двукратным увеличением затрат на здравоохранение по сравнению с терапией пациентов без астмы [62, 81, 154, 256]. Усугубление степени тяжести заболевания сочетается с увеличением как прямых, так и непрямых расходов в здравоохранении [113, 139, 146, 163]. Стоимость лечения БА возрастает в случае плохого контроля над симптомами заболевания [190, 317]. А также увеличиваются затраты, связанные с заболеваемостью и смертностью от БА, при гиподиагностике и недостаточно адекватной терапии [145, 317]. После достижения контроля над астмой и сохранения ремиссии в течение, по меньшей мере, трех месяцев, следует постепенно снижать дозировки для идентификации минимума необходимой терапии. Вопреки подробно разработанным рекомендациям по ступенчатому ведению БА, представленным во многих национальных стандартах, многие пациенты в России не получают надлежащего лечения [31, 35, 44]. Как следствие этого плохого контроля, такие пациенты чаще обращаются за неотложной медицинской помощью и чаще госпитализируются [38, 44, 190, 317].

В последние годы вопрос экономической целесообразности соблюдения рекомендаций по лечению БА и оптимизации соотношения «стоимость/эффективность» лечения БА являлся предметом многих исследований.

Соотношение «стоимость/эффективность» различных лечебных стратегий должна рассматриваться лицами, принимающими решение в здравоохранении для обеспечения наилучшего распределения ресурсов здравоохранения.

При ведении больных с бронхиальной астмой следует стремиться к повышению эффективности затрат здравоохранения и общества в целом. Для оценки текущих экономических затрат, связанных с бронхиальной астмой, определяется ее стоимость, в которую входят прямые (стоимость лечения), непрямые (потеря производительности труда, расходы социального характера), а также неизмеримые (качество жизни) расходы.

Высокая вариабельность результатов ранее выполненных исследований [14, 21] объясняется особенностями систем российского здравоохранения в разных субъектах федерации, различием ценовых параметров ФОМС и стоимостью лекарственных препаратов.

Преимущественно за основу расчетов берутся вторичные данные, для которых не всегда характерны достаточная точность и обоснованность.

Рассмотрение динамики затрат на БА, в идеальном случае, требует расчетов, основанных на эпидемиологических данных о распространенности заболевания. Кроме того, лишь анализ динамики заболеваемости позволяет сделать основательные выводы о соотношении заболеваемости и расходов ресурсов.

Наибольшие критические замечания по поводу оценок стоимости бронхиальной астмы – это применение цен как отражение действительной стоимости медицинских услуг. Эти данные лучше рассматривать как оценку затрат [21].

Определение стоимости бронхиальной астмы может играть роль при принятии решений в отношении распределения ресурсов здравоохранения, это дает полезную информацию о характере затрат и помогает сфокусировать последующие экономические исследования на том, что вызывает наибольшие расходы. Наилучшим методом оценки истинной стоимости БА является постоянная регистрация действительных затрат и потребления ресурсов здравоохранения в различных группах по возрасту, полу, тяжести заболевания. Это дает оценку стоимости с точки зрения и больного, и общества [21, 215].

В исследовании, проведенном в Самарской области были рассмотрены затраты, связанные с астмой. Общие расходы на 1 больного астмой в год в среднем составили 520 долларов США в 1993 г. и 531 доллар в 1995 г. (медицинские расходы — 70%, социальные — 30%) [20].

Фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное в 2005 г. *Чучалиным А.Г. и соавторами* [44] позволяет выделить несколько наиболее распространенных в реальной клинической практике моделей амбулаторной фармакотерапии БА. К числу таких моделей можно отнести (в порядке убывания частоты использования – табл. 33):

1. монотерапия иГКС в различных дозах:
 - a. иГКС в дозах ниже, чем рекомендовано GINA;
 - b. иГКС в дозах, соответствующих рекомендациям GINA;
 - c. иГКС в дозах выше, чем рекомендовано GINA;
2. терапия иГКС в сочетании с приемом ГКС внутрь;
3. терапия иГКС в сочетании с β -агонистами длительного действия – свободные комбинации;
4. терапия комбинированными препаратами (фиксированные комбинации иГКС и β -агонисты длительного действия):
 - a. Серетид (Сальметерол/Флутиказон);
 - b. Симбикорт (Формотерол/Будесонид).

Сравнительная оценка данных моделей фармакотерапии проводилась на материале анкетирования 1362 больных БА из 34 городов РФ [44]. Средний возраст опрошенных пациентов составил 46,2 лет [45,38-47,10]; среди больных преобладали женщины (68%). Средняя продолжительность заболевания составляла 12,1 лет [10,3-14,2]. Течение БА (по критериям GINA, 2002 г.): легкая интермиттирующая – 2,7%; легкая персистирующая – 4,8%; умеренная – 21,1%; тяжелая – 71,4% больных.

Таблица 33

Наиболее распространенные модели базисной терапии в отечественной клинической практике

Модели терапии	Препараты	Число больных	Доля к общему числу больных, %	Средняя тяжесть течения БА*
<i>Основные модели</i>				
Терапия комбинированными препаратами (фиксированные комбинации иГКС и LABA)	Флутиказон/ Сальметерол (средняя доза флутиказона – 478,0 ^{††} мкг [388,6-567,3])	26	1,91	3,927** [3,844-4,010]
	Будесонид/ Формотерол (средняя доза будесонида – 416,7 ^{††} мкг [248,5-584,8])	25	1,84	3,900** [3,674-4,126]
Терапия иГКС (средняя доза 504,2 ^{††} мкг/сут. [454,2-554,3]) в сочетании с LABA – свободные комбинации	Формотерол	69	5,07	3,986*** [3,957-4,014]
	Сальметерол	37	2,72	3,919*** [3,827-4,011]
Терапия ГКС для приема внутрь в сочетании с иГКС	Различные	140	10,28	4,0 [4,0-4,0]
Терапия иГКС	Будесонид	57	4,19	3,772 [†] [3,630-3,914]
	Флутиказон	70	5,14	3,700 [†] [3,552-3,848]
	Беклометазона дипропионат	278	20,41	3,781 [†] [3,716-3,845]
<i>Дополнительные модели (модификации использования иГКС)</i>				
Терапия иГКС в дозах ниже, чем рекомендовано GINA	Различные	265	19,46	3,897 [‡] [3,839-3,954]
Терапия иГКС в дозах, соответствующих рекомендациям GINA		109	8	3,563 [‡] [3,409-3,716]
Терапия иГКС в дозах выше, чем рекомендовано GINA		31	2,28	2,389 [‡] [2,042-2,736]

Примечание. * – Средняя тяжесть течения БА в баллах от 1 (легкая интермиттирующая БА) до 4 (тяжелая персистирующая); ** – $p=0,9$ (Mann-Whitney test); *** – $p=0,5$ (Mann-Whitney test); [†] – $p=0,5$ (Kruskal-Wallis test); [‡] – $p=0,5$ (Kruskal-Wallis test); ^{††} – дозы всех иГКС даны в пересчете на беклометазона дипропионат.

У 48,5% больных терапия полностью не соответствовала требованиям GINA (не применялись ингаляционные ГКС (иГКС), ГКС для приема внутрь или длительнодействующие β_2 -адреностимуляторы (LABA) назначались в качестве единственного средства базисной терапии и т.д.). Таким образом, в анализ сравнительной клинической и экономической эффективности различных моделей фармакотерапии БА были включены анкеты 702 больных.

Эффективность моделей фармакотерапии (табл. 34) базисной терапии оценивалась по следующим параметрам:

- число дней, свободных от симптомов БА в течение 1 мес.;
- число ночей, свободных от пробуждения из-за БА в течение 1 мес.;
- число дней, свободных от применения β_2 -адреностимуляторов для облегчения симптомов БА.

Для дополнительной оценки эффективности определялся объем использования ресурсов здравоохранения:

1. число госпитализаций за 2 мес.;
2. число посещений врача за последние 2 мес.;
3. число обращений за неотложной медицинской помощью за последние 2 мес.

Экономическая эффективность отдельных моделей оценивалась путем определения средних значений рентабельности: отношения стоимости базисной терапии при данной модели к общей стоимости оказания медицинской помощи (включая расходы на госпитализацию, вызов скорой медицинской помощи и обращения в поликлинику).

Эффективность использования различных моделей терапии различных моделей базисной терапии оценивалась по их влиянию на 6 основных параметров, определяющих тяжесть течения БА (табл. 34). Оказалось, что ни одна из моделей не является предпочтительной по отношению ко всем рассмотренным проявлениям БА. Так, например, использование Сальметерола/Флутиказона позволяет хорошо контролировать дневные симптомы, но при этом уступает другим моделям по способности предотвращать обострения БА и госпитализации.

Тем не менее, применение рангового анализа показывает, что наиболее эффективным по рассматриваемым параметрам является терапия иГКС в дозах, превышающих рекомендованные GINA (табл. 34). На втором месте по эффективности оказалась терапия Формотеролом/Будесонидом в средней дозе 437,5 мкг [344,4-530,6] (дозы всех иГКС в настоящей статье приводятся в пересчете на Беклометазона пропионат). Терапия иГКС в дозах, соответствующих ступенчатому подходу GINA, занимает третье место по эффективности среди рассмотренных моделей.

Клиническая эффективность различных моделей базисной терапии БА

Модель (распространенность в популяции)	Доля больных (в % к общему числу больных данной модели) / ранг*					
	без ночных пробуждений	без дневных симптомов	не применявших препараты для купирования симптомов БА	без обострений БА	без госпитализаций	без обращений за скорой медицинской помощью
Флутиказон/ Сальметерол (1,91%)	14 / 3	15 / 6	18 / 4	11 / 4	44 / 2	42 / 3
Будесонид/ Формотерол (1,84%)	29 / 6	14 / 5	36 / 7	36 / 6	71 / 6	64 / 5
иГКС в сочетании с LABA – свободные комбинации (7,79%)	12 / 2	5 / 4	10 / 2	22 / 5	57 / 3	63 / 4
ГКС для приема внутрь в сочетании с иГКС (10,28%)	9 / 1	4 / 3	9 / 1	10 / 3	39 / 1	26 / 2
Терапия иГКС в дозах ниже, чем рекомендовано GINA (19,46%)	15 / 4	2 / 2	20 / 5	10 / 3	65 / 4	66 / 6
Терапия иГКС в дозах, соответствующих рекомендациям GINA (8,00%)	21 / 5	4 / 3	12 / 3	22 / 5	68 / 5	21 / 1
Терапия иГКС в дозах выше, чем рекомендовано GINA (2,28%)	54 / 7	16 / 7	24 / 6	46 / 7	84 / 7	80 / 7

Примечание. * – Ранг эффективности модели от 1 (минимальная эффективность) до 7 (максимальная эффективность) по влиянию на различные проявления заболевания.

По степени рентабельности (табл. 35), наиболее оправданной с экономической точки зрения оказалось применение Формотерола/Будесонида, не смотря на то, что эта модель терапии отличалась наибольшей стоимостью средств для базисного лечения. Использование высоких доз иГКС и иГКС в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами в свободных комбинациях также отличались высокой рентабельностью.

Таблица 35

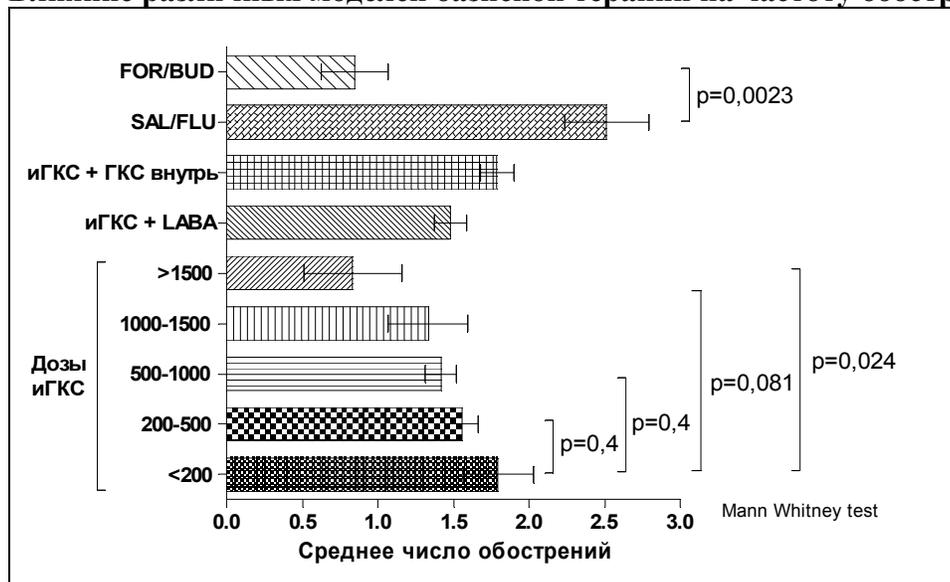
Клиническая эффективность различных моделей терапии БА (обобщенные показатели) и их рентабельность

Модель (распространенность в популяции)	Ранг эффективности	Средняя стоимость 1 мес. лечения, \$	Рентабельность, %
Флутиказон/ Сальметерол (1,91%)	22	59,97 [51,51-68,43]	50,01 [40,08-59,94]
Будесонид/ Формотерол (1,84%)	35	142,3 [123,7-161,0]	76,42 [58,59-94,25]
иГКС в сочетании с LABA – свободные комбинации (7,79%)	20	65,04 [56,72-73,36]	65,45 [59,32-71,58]
ГКС для приема внутрь в сочетании с иГКС (10,28%)	11	26,32 [20,95-31,69]	41,52 [36,63-46,40]
Терапия иГКС в дозах ниже, чем рекомендовано GINA (19,46%)	24	16,75 [13,42-20,08]	44,32 [39,35-49,29]
Терапия иГКС в дозах, соответствующих рекомендациям GINA (8,00%)	22	28,72 [22,43-35,00]	52,11 [43,84-60,38]
Терапия иГКС в дозах выше, чем рекомендовано GINA (2,28%)	41	29,75 [14,32-45,18]	73,69 [59,46-87,91]

Учитывая то, что высокие дозы иГКС продемонстрировали эффективность сравнимую или превосходящую комбинированное лечение (иГКС в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами) мы отдельно проанализировали взаимосвязь между среднесуточной дозой ГКС и их эффективностью. В качестве комплексного показателя для оценки эффективности в этом случае оценивалась доля больных, у которых при применении иГКС удалось добиться полного отсутствия всех симптомов БА. Оказалось, что в исследуемой популяции имеется статистически значимая взаимосвязь между средней дозой иГКС и полным контролем над БА. Вместе с тем, даже при использовании максимально возможных доз иГКС полный контроль при монотерапии иГКС может быть достигнут лишь у небольшого (менее 20%) числа пациентов.

Аналогичное заключение можно сделать о влиянии различных доз иГКС на риск обострений БА (рис. 55): существенное увеличение дозы иГКС в этом случае менее эффективно, чем применение фиксированных комбинаций иГКС и LABA.

Влияние различных моделей базисной терапии на частоту обострений БА



Проведенный анализ показал, что почти в половине случаев больные БА получают неадекватную с точки зрения требований GINA базисную терапию. Из числа наиболее часто применяемых в реальной практике вариантов фармакотерапии БА наиболее распространены применение иГКС в качестве единственного препарата для базисного лечения и в более низких дозах, по сравнению с рекомендациями GINA. Другим распространенным вариантом оказалось применение ГКС внутрь, что, возможно, связано с преобладанием в амбулаторной практике лиц с тяжелым течением БА. С другой стороны, анализ различных моделей фармакотерапии показал, что данные подходы к базисному лечению БА наименее эффективны с клинической точки зрения и нерентабельны экономически.

Использование иГКС в качестве единственного средства базисной терапии оправдано в реальной практике лишь при использовании этих препаратов в более высоких (по сравнению с рекомендациями GINA) дозах. Однако такой подход поддерживают менее 3% врачей, кроме того, несмотря на высокую эффективность и рентабельность, применение высоких доз ГКС связано с повышенным риском нежелательных реакций. Важно подчеркнуть, что повышение доз иГКС выше уровня, установленного в GINA, обеспечивает очень скромное дополнительное улучшение контроля над симптомами БА.

Неэффективность терапии иГКС в суточных дозах, соответствующих рекомендациям GINA, вероятно обусловлено преобладанием среди больных лиц с тяжелым течением БА (71,4%) и большой продолжительностью заболевания. Сказанное повышает актуальность рекомендаций GINA о применении у таких больных комбинированной базисной терапии.

В плане профилактики обострений БА применение высоких доз иГКС менее оправдано, по сравнению с использованием фиксированных комбинаций иГКС с длительнодействующими β_2 -агонистами.

Фиксированные комбинации иГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов в составе одного ингалятора оказались в целом более эффективны и более рентабельны, чем использование этих же средств в виде свободных комбинаций. Будесонид/Формотерол в виде фиксированной комбинации лишь незначительно уступает по своей эффективности терапии иГКС в дозах, превышающих рекомендованные GINA. Вместе с тем, при применении Будесонида/Формотерола в реальной практике средняя доза иГКС существенно ниже, кроме того, эта фиксированная комбинация обладает оптимальным показателем рентабельности.

В реальной клинической практике были выявлены существенные различия в эффективности между двумя сходными комбинированными средствами: Будесонидом/Формотеролом и Флутиказоном/Сальметеролом. В частности, при терапии Будесонидом/Формотеролом доля больных с полным отсутствием симптомов оказалась существенно выше (14,% и 9,1%, соответственно). По большинству других показателей Будесонид/Формотерол в средней дозе 437,5 мкг/сут. [344,4-530,6] также превосходит Флутиказон/Сальметерол в средней дозе 478,0 мкг/сут. [388,6-567,3]. Наиболее существенно преимущества одного препарата над другим заключаются в способности предотвращать обострений БА: отношение шансов 4,683 [1.220-17.98] ($p=0,0310$). Данное наблюдение находится в соответствии с результатами клинических исследований, в которых Будесонид/Формотерол также имел большую эффективность по сравнению с Флутиказоном/Сальметеролом [46, 119].

Сравнивая результаты применения различных препаратов в условиях реальной клинической практики и в условиях клинических исследований, следует отметить, что в большинстве случаев эффективность препаратов в реальной жизни оказывается значительно ниже. Например, Флутиказон/Сальметерол в исследовании GOAL [78] позволял достигнуть полного контроля над БА у 29-50% больных (в зависимости от тяжести течения) в нашем наблюдении (по более мягким критериям – без учета результатов спирометрии) только у 9,1% больных.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что использование фиксированных комбинаций иГКС и LABA в популяции отечественных больных является наиболее оптимальным вариантом выполнения требований GINA и оправданно экономически.

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В терапии БА существует ряд нерешенных проблем, общих для всех развитых стран.

Системные нежелательные эффекты ГКС продолжают оставаться актуальной темой, особенно в связи с увеличением их потребления и появлением новых препаратов с более высокой ГКС-активностью по сравнению с традиционными средствами. Вопросы ранней диагностики и профилактики нежелательных эффектов иГКС продолжают оставаться открытыми. В связи с этим, в качестве нерешенной проблемы номер один в фармакотерапии БА следует назвать разработку противовоспалительных препаратов (любого класса), которые были бы столь же эффективны, как кортикостероиды, но не имели бы свойственных для иГКС системных эффектов.

Простота применения. Многие существующие препараты и формы для их доставки не способны обеспечивать должный уровень комплаентности (многократный прием, сложные для использования ингаляторы или такие «громоздкие» приспособления для ингаляций, как небулайзеры и спейсеры, необходимость дополнительного обучения больных). С точки зрения достижения максимальной комплаентности идеальным был бы препарат, принимаемый перорально 1-2 раза в день. Некоторые полагают, что лучшим способом приема лекарств больными БА является ингаляция с помощью порошкового ингалятора. Сторонники ингаляционных препаратов указывают на принимаемый 1 раз в день из порошкового ингалятора Мометазон фуруат, который недавно был выпущен в продажу в США и Великобритании (Асманекс, *Schering-Plough*) как на новый «золотой стандарт» противоастматического средства, с которым должны будут конкурировать все остальные препараты. Другие полагают, что приемлемым способом введения будет ежемесячная инъекция депонированного препарата. Например, антагонистов цитокинов или моноклональных антител против иммуноглобулина E (Ксалор, *Novartis*), который будет зарегистрирован в РФ в 2007 г.

Комбинированные препараты. Для улучшения комплаентности больных необходимо иметь в арсенале больше комбинированных препаратов, как в ингаляционной, так и в пероральной форме. Такие препараты будут упрощать дозировку лекарств. Если комбинированный препарат содержит бронхолитик и противовоспалительное средство, то он может одновременно ослаблять симптомы и лечить воспаление, лежащее в основе заболевания. В дополнение к Сальметеролу/Флутиказону и Формотеролу/Будесониду необходимы новые комбинированные препараты, например пероральной комбинации антигистаминного препарата и антагониста лейкотриенов. Кроме того, использование комбинированных препаратов иГКС и β_2 -агонистов длительного действия, возможно, позволит более быстро осуществлять изменение дозы в зависимости от течения заболевания.

Препараты для лечения рефрактерной тяжелой персистирующей БА. Несмотря на высокую эффективность ингаляционных кортикостероидов, врачи часто сталкиваются с трудностями при лечении больных с тяжелой персистирующей БА, которая не контролируется при применении максимальных доз иГКС и других противоастматических препаратов. В англоязычной литературе для этих случаев существует специальный термин – «*трудная астма*» (*Difficult asthma*) [124]. На долю «трудной» астмы приходится до 2-3% всех больных, для терапии которых еще не разработаны эффективные подходы.

Образование врачей и соблюдение рекомендаций по лечению БА. Улучшение образования врачей общей практики и соблюдения ими рекомендаций по лечению БА является более неотложной задачей, чем улучшение диагностики БА этими врачами, особенно в нашей стране. У большинства больных БА диагноз достаточно хорошо устанавливается, но при этом они не так часто получают лечение, соответствующее принятым рекомендациям. Основным

отклонением от рекомендаций является отсутствие постоянного применения противовоспалительных препаратов (ингаляционных кортикостероидов).

Диагностические тесты. Существующие методы диагностики БА в целом удовлетворительны. Тем не менее, существует несколько нерешенных проблем в диагностике БА:

- *во-первых*, существующие диагностические тесты сложны в проведении, требуют много усилий и времени. Даже простая спирометрия довольно сложна и требует специального обучения для ее осуществления. Необходимо иметь более простые тесты (например, анализ крови или мокроты), с высокой чувствительностью и специфичностью подтверждающие диагноз БА. В долгосрочной перспективе – разработки новых диагностических тестов, основанных на биохимических, иммунологических и/или генетических показателях и способных дать информацию о тяжести заболевания, участвующих в нем типах клеток и генетических отклонениях и т.д.;
- *во-вторых*, существует необходимость разработки чувствительных и специфичных биохимических маркеров, обладающих как диагностической, так и прогностической ценностью. Пока использование биомаркеров течения БА является предметом почти исключительно научных исследований и недоступно на практике. В идеале, биохимические маркеры БА позволят установить точный диагноз, определить тяжесть заболевания и, возможно, даже его основные патофизиологические компоненты, что даст возможность провести целенаправленную терапию. В более долгосрочной перспективе исследователи смогут обнаружить генетические маркеры, определяющие риск развития БА, что позволит разработать новые скрининговые тесты и выявить основные мишени для генной терапии этого заболевания;
- *в-третьих*, существует необходимость улучшения качества аллергических тестов, а также разработки аллерготестов, сохраняющих информативность даже на фоне проведения лечения ГКС и антигистаминными средствами.

Кроме того, можно выделить целый ряд проблем, специфичных для отечественного здравоохранения. Как показали данные фармакоэпидемиологических исследований, имеются существенные различия в характере и актуальности этих проблем между Москвой и др. мегаполисами и провинцией. Наиболее значимые проблемы оказания медицинской помощи больным БА перечислены в табл. 36

Таблица 36

Наиболее значимые проблемы оказания медицинской помощи больным БА в РФ

Характеристика проблемы	Актуальность для Москвы и др. крупных городов	Актуальность для регионов РФ
Недостаточная диагностика БА	+++	+++
Недооценка тяжести БА	+/-	+++
Позднее начало терапии иГКС	+++	+++
Недостаточно активное применение: иГКС	++	+++
LABA	++	+++
фиксир. комбинаций иГКС+LABA	++	+++
Неадекватные дозы иГКС	-	+++
Неоправданно широкое применение ГКС для приема внутрь	-	+++
Нерациональное использование денежных средств	++	+++

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ

По мере распространения рекомендаций по лечению БА, все больше врачей общей практики и специалистов убеждаются в необходимости лечения БА легкой/средней тяжести путем длительного применения ингаляционных кортикостероидов. Рекомендации призывают к непрерывному применению ингаляционных кортикостероидов даже у больных, имеющих приступы всего два раза в неделю. Тем не менее, все еще сохраняется нежелание врачей назначать кортикостероиды таким больным. Особенно это относится к врачам общей практики, у которых имеется большая и часто необоснованная озабоченность нежелательными эффектами иГКС. Специалисты тоже проявляют некоторую сдержанность в назначении иГКС больным с умеренной персистирующей БА. Эта тенденция является основным отклонением принятой медицинской практики от существующих рекомендаций. Тенденция к росту применения кортикостероидов сформировалась несколько лет назад, и в этой области еще многое предстоит улучшить.

В экономически развитых странах растет применение антагонистов лейкотриенов, т.к. часть пациентов предпочитает 1-2 раза день принимать таблетки вместо ингаляционных препаратов. Так, в США прибыль от продаж препаратов этой группы превышает прибыль от продажи остальных противоастматических средств. Хотя антагонисты лейкотриенов не настолько эффективны, чтобы полностью заменить кортикостероиды, убедительные доказательства того, что они позволяют уменьшить дозы кортикостероидов, способствуют дальнейшему росту их использования.

Основным препятствием к широкому применению антагонистов лейкотриенов является вопрос возмещения затрат на лекарства, поскольку стоимость этих препаратов в несколько раз превышает стоимость ингаляционных кортикостероидов. Тем не менее, российские специалисты выписывают антагонисты лейкотриенов, но пока не ожидается, что эти препараты войдут в льготный список.

Больные хорошо относятся к длительно действующим β_2 -агонистам, потому что эти препараты ослабляют симптомы, и их нужно принимать только 2 раза в день. Действительно, они настолько эффективно ослабляют симптомы, что пациенты могут счесть применение кортикостероидов излишним, за что и переживают специалисты.

Комбинация Сальметерол плюс Флутиказон (Серетид, *GlaxoSmithKline*) и Формотерол плюс Будесонид (Симбикорт, *AstraZeneca*) хорошо воспринимаются и врачами, и пациентами. Такие препараты могут являться важным шагом вперед в решении проблемы выполнения больными назначенного приема кортикостероидов.

Применение кромолинов, ксантинов и Теофиллина будет продолжать снижаться из-за их неэффективности или нежелательных эффектов.

Использование одного препарата для базисной терапии и терапии обострений. Несколько лет назад возникла и была обоснована в ходе клинических исследований новая концепция использования фиксированной комбинации Формотерола и Будесонида в одном ингаляторе.

Первоначально речь шла о так называемом гибком дозировании, то есть быстром повышении/снижении доз Формотерола и Будесонида при изменениях самочувствия больного. Предполагалось, что быстрое увеличение дозы при появлении первых симптомов ухудшения позволит защитить больного от дальнейшего развития обострения, а быстрое снижение дозы иГКС в стабильном состоянии будет способствовать снижению риска нежелательных явлений.

Следует оговориться, что удвоение дозы иГКС при обострениях (подобные рекомендации бытовали в начале 90-х годов) не в состоянии предотвратить обострение БА. Например, в исследовании *Rice-McDonald G. с соавторами* [272] такая тактика была неэффективной в 58%

случаев и не отличалась по эффективности от плацебо. Целый ряд аналогичных исследований так же показал, что применение высоких доз иГКС не может стать альтернативой назначению преднизолона у больных с обострением БА [135, 198, 230], Можно предполагать, что резкое снижение эффективного воздушного потока при обострении БА препятствует проникновению иГКС в дыхательные пути и делает их в этом случае неэффективными.

Авторы концепции совместного применения иГКС и Формотерола опирались на то, что последний (в отличие от других β_2 -агонистов) обладает выраженным дозозависимым действием [253] и может использоваться для быстрого купирования симптомов БА не менее эффективно, чем классические бронхолитики короткого действия (**уровень доказательности А**) [330], в частности в странах Европейского союза одобрено использование Формотерола в качестве средства скорой помощи [98]. Следовательно, применение высоких доз Будесонида в сочетании с Формотеролом, теоретически, может оказаться эффективным и для больных с обострениями БА.

Одна из новых концепций дозирования Будесонида/Формотерола получила название *гибкое дозирование* и заключается в быстром изменении дозы комбинированного препарата Будесонида/Формотерола в ответ на изменения в состоянии больного. При этом для купирования симптомов параллельно Будесониду/Формотеролу больной должен принимать обычный β -агонист короткого действия.

Вторая концепция получила название SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), другое название – SIT (Single Inhaler Therapy) и заключается в том, что больной использует один ингалятор как для купирования симптомов, так и в качестве средства базисной терапии. Доза ингаляционного ГКС в этом случае определяется потребностью в приеме препарата для купирования симптомов.

Гибкое дозирование Будесонида/Формотерола. Концепция гибкого дозирования имеет под собой основательную экспериментальную базу – это 8 РКИ в которых участвовало более 20 000 пациентов. В большинстве из них применение Будесонида/Формотерола с гибким изменением дозы сравнивалось с использованием этого препарата в фиксированной дозе [169, 170, 293]. Больные, участвующие в этих исследованиях проходили соответствующее обучение и получали от лечащего врача план действий. Дозу Будесонида/Формотерола следовало повысить в том случае, когда в течение 2-х последовательных дней потребность в средствах скорой помощи увеличивалась до уровня ≥ 3 -х раз в сутки и/или появлялись симптомы БА в ночные часы. Если же потребность в средствах скорой помощи была ≤ 2 -х раз в сутки и отсутствовали ночные проявления заболевания дозу Будесонида/Формотерола следовало уменьшить до минимальной поддерживающей дозы, определяемой врачом исходя из тяжести заболевания. В качестве средства скорой помощи пациенты использовали Тербуталин в режиме «по требованию». В обеих группах (гибкий и фиксированный режимы дозирования Будесонида/Формотерола) отмечалась сходная степень улучшения течения БА. При этом больные, получавшие препарат в режиме гибкого дозирования, получали на 15% меньше ингаляций Будесонида/Формотерола и реже пользовались Тербуталином как средством для купирования симптомов [169, 293].

Аналогичный результат был получен и в ходе более продолжительного 6-месячного исследования у 1112 больных [293]. В этом исследовании у больных, получавших Будесонид/Формотерол в гибком режиме отмечалось снижение частоты обострений БА (6,2 % против 9,5 % в контрольной группе, NNT=30, $p < 0,05$). Такие больные реже использовали β_2 -агонисты для купирования симптомов (в среднем 2,35 против 3,95 в контрольной группе, $p < 0,001$). Кроме того, экономия от применения Будесонида/Формотерола в гибком режиме составила €98 за 6 мес.

В исследовании *Vuhl R. с соавторами* у 4025 больных также сравнивалась эффективность Будесонида/Формотерола при назначении в гибкой и фиксированной дозах [97]. Это

исследование показало, что гибкое дозирование обеспечивает более высокие значения ПСВ (в среднем 42,5 против 24,8 л/мин; $p < 0,05$), меньшую выраженность симптомов астмы, а так же сравнительно меньшую потребность в ингаляциях средств скорой помощи (в среднем 2,63 против 3,82, $p < 0,001$).

Французское исследование ALISE с участием 682 пациентов [285] также ставило своей целью оценить эффективность гибкого и фиксированного дозирования Будесонида/Формотерола. Уровень контроля за течением БА в исследуемых группах сравнивался по шкале ACQ [181] (меньшее число баллов по этой шкале соответствует более адекватному уровню контроля за течением БА). Исследование показало, что средние дозы иГКС были существенно выше в группе больных, принимавших препараты в фиксированной дозе (913 ± 450 мкг/сут., против 401 ± 178 мкг/сут.). Однако при этом среднее число баллов по шкале ACQ было ниже у больных, получавших свободные комбинации иГКС и LABA ($1,60 \pm 0,94$ против $1,73 \pm 0,96$). Кроме того, среди больных, получавших свободные комбинации препаратов для терапии БА, оказалось больше пациентов с оптимальным уровнем контроля за симптомами (67,6% против 60,8%) и было зарегистрировано меньше нежелательных лекарственных реакций (3,3 % против 9,5 %).

В пользу гибкого дозирования можно процитировать результаты недавнего, достаточно крупного (2025 больных БА старше 12 лет). В этом исследовании Будесонид/Формотерол первоначально назначался в дозах 200/6 мкг или 100/6 мкг по 2 ингаляции дважды в день. После месяца приема в фиксированной дозе у больных с хорошим контролем над симптомами заболевания исследователи могли перейти к приему 1 раз в день, а у больных с ухудшением течения БА на 7-14 дней повысить дозу исследуемого препарата до 4 ингаляций 2 раза в день. Главный результат данного исследования заключался в том, что случаи обострения БА существенно реже отмечались при гибком дозировании препаратов, чем при их назначении в фиксированных дозах (4,0 % против 8,9 %, соответственно; $p = 0,002$). Кроме того, при гибком дозировании общие дозы Будесонида/Формотерола, принятые больными оказались на 36% меньше, чем при назначении препарата в фиксированной дозе (в среднем 2,5 против 3,9 ингаляций в день, $p < 0,001$). Соответственно, и общая стоимость лечения у больных при гибком дозировании Будесонида/Формотерола оказалась ниже – экономия за 5 месяцев лечения составила 141 канадских доллара на одного больного. При этом оба режима дозирования поддерживали примерно одинаковую выраженность симптомов БА и одинаково хорошо переносились больными [134].

Во всех процитированных выше исследованиях в качестве группы сравнения использовались пациенты, получавшие Будесонид/Формотерол в фиксированной дозе. Однако, в 2003 г. были опубликованы результаты исследования SUND [46], в котором Будесонид/Формотерол, назначаемый в режиме гибкого дозирования, сравнивался с другим комбинированным препаратом – Сальметеролом/Флутиказоном. В это исследование было включено 658 пациентов с умеренной/тяжелой БА; средние дозы ингаляционных ГКС до включения в исследование составляли 750 мкг/сут., кроме того, 75% больных до начала исследования также получали длительнодействующие β_2 -агонисты. Продолжительность исследования составляла 7 месяцев.

После рандомизации больные были разделены на 3 группы:

- (1) в первой группе пациентам был назначен Сальметерол/Флутиказон 50/250 мкг 2 раза в день;
- (2) больные во второй группе получали Будесонид/Формотерол 160/4,5 мкг по 2 ингаляции дважды в день (доза оставалась постоянной в течение всего исследования);
- (3) пациенты в третьей группе в течение 1-го месяца также получали Будесонид/Формотерол 160/4,5 мкг по 2 ингаляции дважды в день, а затем были переведены на гибкий режим назначения препарата.

Исследование SUND показало, что у больных, получавших Будесонид/Формотерол в режиме гибкого дозирования, обострения БА отмечались на 40% реже, чем при приеме Сальметерола/Флутиказона (достоверность различий $p=0,018$) и на 32% реже, чем при использовании Будесонида/Формотерола в фиксированной дозе (различия статистически не значимы). Потребность в ингаляциях β_2 -агонистов в качестве средств скорой помощи у больных, получавших Будесонид/Формотерол, оказалось на 27% ниже, чем потребление этих средств в группе получавшей лечение Сальметеролом/Флутиказоном ($p=0,011$).

Шансы достижения хорошего контроля над БА в течение недели у больных в группе гибкого дозирования оказались существенно выше, чем при терапии в фиксированной дозе (отношение шансов 1,335; 95 % доверительный интервал от 1,001 до 1,783; $p=0,049$) несмотря на то, что больные в режиме гибкого дозирования использовали препарат в дозе на 15% ниже.

На сегодняшний день лишь одно РКИ (CONCEPT) не подтвердило преимуществ гибкого дозирования Будесонида/Формотерола [133]. В этом исследовании у 344 больных, получавших Будесонид/Формотерол в режиме гибкого дозирования среднее число бессимптомных дней (52 дня за 1 год) оказалось ниже, чем у 344 больных, принимавших Сальметерол/Флутиказон в фиксированной дозе (58,8 дней в год). Число обострений в группе Сальметерола/Флутиказона также оказалось ниже, чем в группе гибкого дозирования.

Результаты исследования CONCEPT легко объяснить, если учитывать, что 82,2% из числа больных, получавших Будесонид/Формотерол, снижали дозу до 1-й ингаляции (160/4,5 мкг) в день. Согласно дневникам наблюдения, в период времени с 5-й по 52-ю недели пациенты, получавшие Будесонид/Формотерол в режиме гибкого дозирования, использовали в среднем 1,8 ингаляций препарата в день, что эквивалентно 360 мкг/сут Будесонида (450 мкг/сут. в пересчете на Беклометазона дипропионат). Больные, использовавшие Сальметерол/Флутиказон в фиксированной дозе, получали ингаляционный ГКС в пересчете на Беклометазона дипропионат по 1000 мкг/сут., то есть в 2,2 раза большей дозе.

В исследовании CONCEPT исследователи при стабильном состоянии рекомендовали больным снизить количество ингаляций Будесонида/Формотерола до 1 в день в вечернее время. Такой режим использования Будесонида/Формотерола соответствовал оригинальной информации по препарату производителя. Эффективность Будесонида/Формотерола при назначении однократно в течение суток была доказана в ходе клинических исследований [96], однако этот способ лечения не предназначен для больных с умеренной и тяжелой БА. Кроме того, однократное назначение Будесонида/Формотерола рекомендуется лишь тем больным, у которых отмечаются только дневные или только ночные симптомы. Больные, включенные в исследование CONCEPT, не удовлетворяли данным условиям, но расходился подходом, применявшимся во всех других исследованиях режима гибкого дозирования. Выполнение данной рекомендации ставило больных, использовавших Будесонид/Формотерол в заведомо неравные условия, так как они получали в среднем в 2,2 раза меньше ингаляционных ГКС, чем больные, использовавшие Сальметерол/Флутиказон.

Но даже, несмотря на это, гибкое дозирование в этом исследовании подтвердило свою эффективность. До включения в исследование, больные рандомизированные в группу, получавшую Будесонид/Формотерол, принимали различные ингаляционные ГКС в средней дозе 515 ± 303 мкг/сут. Кроме того, 41% таких больных принимали β_2 -агонисты длительного действия. Как уже было сказано в ходе исследования средняя доза ингаляционного ГКС в этой группе составила всего 450 мкг/сут. (в сочетании с β_2 -агонистом длительного действия). Несмотря на это все показатели эффективности лечения у больных в группе Будесонид/Формотерол в ходе исследования улучшились, хотя не столь значительно, как в группе, получавшей Сальметерол/Флутиказон.

Таким образом, данные исследования CONCEPT некорректно использовать для опровержения концепции гибкого дозирования. Скорее они свидетельствуют о том, что у пациентов с умеренным или тяжелым течением БА при гибком дозировании не следует уменьшать дозу Будесонида/Формотерола до одной ингаляции в день. Следует напомнить, что в другом исследовании (SUND) больные, получавшие в режиме гибкого дозирования в среднем 3,4 ингаляций Будесонида/Формотерола, продемонстрировали существенно лучшие показатели, чем при приеме Сальметерола/Флутиказона по 100/500 мкг/сут. По всей видимости, при использовании концепции гибкого дозирования у больных с умеренной/тяжелой БА не следует снижать дозу Будесонида/Формотерола до уровня меньше 2-х ингаляций в день.

Учитывая, что результат исследования CONCEPT объясняется отличиями в методике гибкого дозирования, а с другой стороны в нашем распоряжении имеется целый ряд РКИ, положительно оценивающих гибкое дозирование, применение этого метода для терапии больных соответствует **уровню доказательности А**.

Главным преимуществом гибкого дозирования является возможность достижения лечебного эффекта при использовании существенно меньших доз ингаляционных ГКС. Поскольку развитие многих нежелательных эффектов ГКС имеет дозозависимый характер [75], возможность снижения доз в процессе лечения представляется очень актуальным. Как показали исследования, гибкое дозирование обладает потенциалом для снижения доз ингаляционных ГКС на 15-36% (а в одном исследовании более чем на 50%) по сравнению с обычной терапией (табл. 37).

Таблица 37

Возможность снижения средних доз ингаляционных ГКС доказанная в ходе РКИ

Исследование	Исследуемый препарат	Препарат сравнения	Возможность снижения дозы без ущерба для эффективности терапии
GOAL [140]	Сальметерол/ Флутиказон	Флутиказон	Не предусмотрено протоколом исследования.
CONCEPT [133]	Сальметерол/ Флутиказон	Будесонид/ Формотерол	Несмотря на то, что в процессе исследования 82% снижали дозу Будесонида/Формотерола до 1-й ингаляции в день (в начале исследования все эти больные получали по 4 дозы препарата в день) у них отмечалось улучшение всех показателей течения заболевания. По сравнению с приемом Сальметерола/Флутиказона в фиксированной дозе больные, получавшие Будесонид/Формотерол в режиме гибкого дозирования, имели меньшее число бессимптомных дней и большее количество обострений БА, но при этом они использовали в 2,2 раза более низкие дозы, чем пациенты, получавшие препарат в фиксированной дозе.
Hawkins G et al [160]	Различные ингаляционные ГКС в высоких дозах (в среднем 1430 мкг/сут. в пересчете на беклометазон).		Исследование показало возможность и безопасность снижения доз ингаляционных ГКС на 50% при достижении больными стабильного течения БА.
ALISE [285]	Будесонид/ Формотерол (гибкое дозирование)	Будесонид/ Формотерол (фиксированная доза)	Доказано возможность применения при гибком дозировании доз в 2,3 раза меньше, чем при терапии с фиксированной дозой. Результаты лечения в группе применявшей гибкое дозирование оказались лучше, чем при применении фиксированных доз.
FitzGerald JM [134]	Будесонид/ Формотерол (гибкое дозирование)	Будесонид/ Формотерол (фиксированная доза)	Больные, получавшие препарат в режиме гибкого дозирования использовали дозы ингаляционных ГКС на 36% ниже, чем при применении фиксированных доз и, при этом, получили лучшие результаты терапии.
SUND [46]	Будесонид/ Формотерол (гибкое дозирование)	Сальметерол/ Флутиказон и Будесонид/ Формотерол (фиксированная доза)	В группе с гибким дозированием отмечались лучшие результаты терапии, но при этом дозы ингаляционного ГКС были на 15% ниже, чем терапии в фиксированном режиме.

С другой стороны, гибкое дозирование не может применяться у целого ряда больных (дети, пациенты с нарушением памяти и обучаемости, больные с лабильным течением БА – *Difficult asthma*).

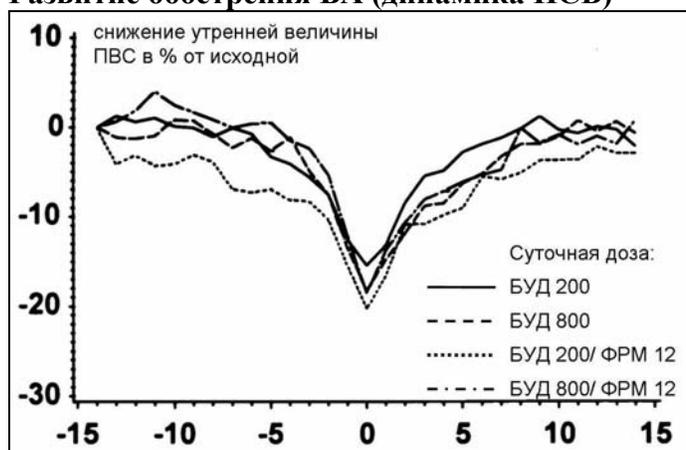
SMART. Концепция SMART является разумным продолжением гибкого дозирования, но обладает дополнительными преимуществами для пациентов и создает определенные удобства для врачей. В отличие от гибкого дозирования, SMART не требует специального обучения больных по изменению дозы препаратов в зависимости от выраженности симптомов БА: пациенту рекомендуется применять Будесонид/Формотерол в определенной поддерживающей дозе, а также в режиме «по требованию» при появлении симптомов.

Помимо простоты SMART обладает еще одним преимуществом над гибким дозированием. Если при гибком дозировании для изменения дозы требуется оценка симптомов за 2 последовательных дня, что в случае со SMART при обострении БА увеличение дозы происходит практически моментально вслед за появлением первых симптомов обострения. В случае стабилизации состояния SMART позволяет так же быстро снизить дозу, не отвлекаясь на наблюдение за симптомами в течение нескольких суток.

Как показал анализ обострений БА, состояние больных ухудшается постепенно, в течение примерно пяти дней [309] (рис. 56).

Рис. 56

Развитие обострения БА (динамика ПСВ)



Примечание. БУД – будесонид; ФРМ – формотерол.

При обострении БА для того, чтобы начать оказывать положительное влияние ингаляционным ГКС требуется не менее 16-24 часов [97]. Таким образом, потратив двое суток на оценку ситуации больной не вправе ожидать улучшения раньше, чем через 72 часа, за это время ухудшение состояния практически достигает своего максимума и увеличение дозы может оказаться неэффективным. В реальной практике, при развитии обострений БА, назначение соответствующей терапии происходит существенно позже, так как больные не всегда имеют возможность своевременно обратиться к врачу или полагают, что ухудшение состояния носит лишь временный характер.

Исследование GOAL показало, что период подбора (ступенчатого увеличения до оптимального уровня на протяжении нескольких месяцев) дозы иГКС, когда необходимый объем терапии еще не достигнут, риск обострений бронхиальной астмы особенно высок. В этом исследовании в период подбора дозы (24-36 нед.) средняя частота обострений астмы на 1 больного в пересчете на год составляла 0,6 (Серетид) и 0,63 (Флутиказон), в то время как после подбора дозы этот показатель снижался более чем в 2 раза – до 0,27 и 0,26, соответственно.

Таким образом, концепция SMART, которая не требует многомесячного подбора дозы иГКС,

может более эффективно предотвращать обострения БА, чем стандартная терапия ингаляционными ГКС или комбинированными препаратами в фиксированной дозе.

Традиционный подход к терапии БА, изложенный в GINA, опирается на подбор дозы ингаляционного ГКС исходя из состояния (симптомов заболевания) на момент осмотра больного. Такой подход, несмотря на безукоризненное теоретическое обоснование, не всегда правильно осуществляется на практике. Больной может не точно информировать врача о своем состоянии; данная в GINA таблица соответствия симптомов заболевания объему лечения сложна для запоминания и, самое главное, вариабельность течения БА, вследствие которой симптомы заболевания могут существенно изменяться день ото дня затрудняет правильную интерпретацию врачом состояния пациента. При использовании концепции SMART на выбор дозы ингаляционного ГКС, которую больной получает в течение дня, не влияет правильность интерпретации врачом тяжести состояния пациента. Если доза препарата для базисной терапии выбрана врачом неправильно (например, она оказалась недостаточной), появление симптомов заставит больного самостоятельно увеличить объем терапии.

На сегодняшний день, в нашем распоряжении имеются результаты 6-ти клинических исследований с общим числом участников 14 219, которые свидетельствуют о более высокой эффективности SMART по сравнению с традиционной терапией.

Например, в исследовании COMPAS [355] 3335 больных БА были рандомизированы для приема:

- Сальметерола/Флутиказона в дозе 25/125 мкг, по 2 ингаляции 2 раза в день + β_2 -агонист короткого действия;
- Будесонида/Формотерола в дозе 320/9 мкг, по 1 ингаляции 2 раза в день + β_2 -агонист короткого действия;
- Будесонида/Формотерола в дозе 160/4,5 мкг, по 1 ингаляции 2 раза в день + Будесонид/Формотерол для купирования приступов (SMART).

Группа получавшей терапию в режиме SMART отмечалась существенно более низкое число обострений БА: на 39% по сравнению с больными, получавшими Сальметерол/Флутиказон ($p < 0,01$) и на 28% по сравнению с приемом Будесонида/Формотерола в фиксированной дозе ($p < 0,01$). При этом больные в группе SMART получили на 25% меньше иГКС, чем больные в группах сравнения.

В исследованиях SMART пациентам назначалась для постоянного приема 2 дозы Симбикорта в сутки, кроме этого пациенты могли принимать до 6 дополнительных ингаляций Симбикорта «по требованию». Подобный режим дозирования по целому ряду показателей оказался более эффективным, чем прием 4-х доз Будесонида в сутки (исследование STEP [281]) или 4-х доз Симбикорта (исследования STEAM [266] и STAY [248]). При этом во всех перечисленных исследованиях больные в группе SMART принимали Симбикорт в сутки в среднем только около 3-х доз Симбикорта.

Одним из наиболее убедительных аргументов в пользу концепции SMART стали результаты исследования COSMOS, в которое было включено 2143 больных БА [119]. Средний уровень ОФВ₁ при включении в исследование составил 73% от должного. Все больные до включения в исследование получали иГКС (средняя суточная доза в пересчете на Беклометазона дипропионат составила 884 мкг). Пациенты были рандомизированы на 2 группы:

- больные в первой группе получали Сальметерол/Флутиказон 50/205 мкг дважды в день в сочетании с Сальбутамолом. Последний назначался в качестве средства для купирования симптомов «по требованию»;
- больные во второй группе в качестве средства скорой помощи вместо Сальбутамола применяли Будесонид/Формотерол. Кроме того, в этой группе все пациенты получали

базисную терапию Будесонидом в дозе 160/4,5 мкг 2 ингаляции в день. Таким образом, пациенты в этой группе использовали для терапии БА только один ингалятор.

Спустя 4 недели дозы препаратов в обеих группах могли быть изменены с учетом клинической ситуации и мнения исследователей. При завершении исследования (спустя 12 мес.) 30% больных использовавших Будесонид/Формотерол и 58% больных, которым был назначен Сальметерол/Флутиказон применяли эти препараты в начальной дозе. У 68% доза Будесонида/Формотерола была увеличена до 640/18 мкг/сут. Среди получавших Сальметерол/Флутиказон у 14% доза была снижена до 100/200 мкг/сут., а у 27% увеличена до 100/1000 мкг/сут. В среднем, на момент завершения исследования, суточные дозы ингаляционных ГКС составляли:

- в группе получавших Сальметерол/Флутиказон – 583 мкг Флутиказон;
- в группе Будесонида/Формотерола – 562 мкг Будесонида в виде плановых назначений + 91 мкг Будесонида в виде ингаляций «по потребности».

В пересчете на Беклометазона дипропионат суточная доза при использовании Будесонида/Формотерола оказалась на 35% ниже, чем при терапии Сальметеролом/Флутиказоном. Потребность в ингаляциях для купирования симптомов в группе Будесонида/Формотерола составила в среднем 0,6 ингаляций в день по сравнению с 0,9 ингаляциями в день у больных, получавших Сальметерол/Флутиказон ($p < 0,001$).

Кроме того, больные, получавшие Будесонид/Формотерол в качестве единственного средства терапии БА, имели существенно меньшее число обострений БА, чем больные, получавшие Сальметерол/Флутиказон. Среднее число обострений (на 1 пациента) в группе Будесонида/Формотерола составляло 0,24 по сравнению с 0,31 в группе больных, получавших Сальметерол/Флутиказон и Сальбутамол ($p < 0,01$; NNT=14). Обострения, отмечавшиеся у больных, получавших Будесонид/Формотерол, как правило, возникали в более поздние сроки, чем в контрольной группе (снижение риска на 25%; $p < 0,01$). Число дней, в течение которых пациенты получали ГКС внутрь у больных, принимавших Будесонид/Формотерол, оказалось на 34% меньше, чем в контрольной группе. В целом, пациенты, использовавшие Будесонид/Формотерол, на 16% реже обращались за стационарной помощью и провели в стационаре на 37% меньше время, чем больные, использовавшие Сальметерол/Флутиказон и Сальбутамол.

Важно отметить, что в группе, получавшей лечение в соответствии с концепцией SMART, число внеплановых обращений к врачу, приводивших к изменению терапии было на 24% меньше, чем в контрольной. Таким образом, прием комбинированного препарат в режиме «по требованию» отчасти заменял обычную процедуру коррекции лечебной дозы при посещении больным астмой врача.

Таким образом, данные клинических исследований позволяют высказаться в пользу высокой эффективности SMART как по сравнению с назначением иГКС, так и по сравнению с применением комбинированных препаратов (иГКС + β_2 -агонист длительного действия) – **уровень доказательности А**. Основываясь на данных исследований можно констатировать, что:

1. SMART обеспечивает более надежную профилактику обострений БА, по сравнению с традиционным подходом;
2. обеспечивает более адекватный контроль за симптомами БА;
3. при применении SMART, используя меньшие дозы иГКС, удастся получить лучшие результаты лечения;
4. использование SMART позволяет снизить риск нежелательных эффектов иГКС.

Концепция SMART призвана обеспечить снижение общей стоимости лечения, уменьшить повседневную нагрузку на врачей, занимающихся лечением больных БА и большую простоту в подборе дозы. В 2006 г. применение Симбикорта в режиме SMART было одобрено в странах Европейского Союза. Последняя редакция GINA, 2006 г. так же поддерживает применение этой концепции. Ожидается, что концепция SMART будет одобрена в РФ в начале 2007 г.

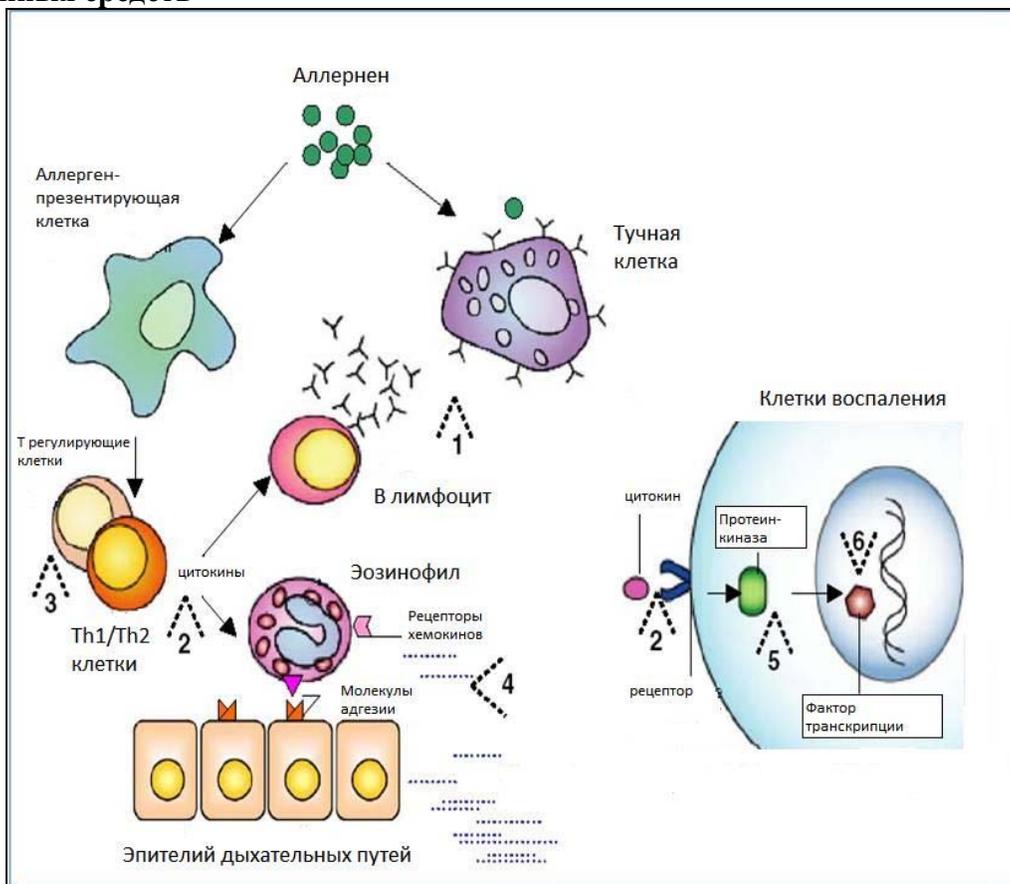
НОВЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ

Разработка новых лекарственных средств для терапии бронхиальной астмы движется по пути создания средств для более «тонкого», точечного воздействия на патогенетические механизмы бронхиальной астмы. Наши нынешние представления о патогенезе заболевания позволяют назвать несколько узловых звеньев развития воспаления в дыхательных путях, на которые можно воздействовать фармакологически. В числе подобных звеньев можно перечислить:

1. взаимодействие IgE со специфическими рецепторами на поверхности тучных клеток;
2. синтез активированными Т лимфоцитами цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), которые в свою очередь вызывают изменение изотипа В клеток (продукция IgE), инфильтрацию эпителия дыхательных путей эозинофилами и нейтрофилами, гипертрофию бокаловидных клеток и увеличение неспецифической гиперреактивности бронхов;
3. регуляторные Т клетки;
4. молекулы адгезии;
5. внутриклеточные протеинкиназы, обеспечивающие каскад передачи сигнала от рецепторов цитокинов и
6. факторы транскрипции (рис. 57).

Рис. 57

Основные мишени в патогенезе БА, перспективные с точки зрения разработки новых лекарственных средств



Первыми препаратами, воздействующими на отдельные звенья иммунного воспаления, стали блокаторы лейкотриеновых рецепторов (Зафирлукаст, Монтелукаст), несколько позже список этот список пополнили анти-IgE препараты (Омализумаб, *Novartis*; препарат одобрен FDA в 2003 г., в 2007 г. ожидается регистрация его и в РФ под торговым названием Ксолар), еще целый ряд препаратов находится на этапе клинических исследований (табл. 38).

Таблица 38

Перспективные направления разработки новых противоастматических средств

Направление терапии	Мишени	Терапевтический эффект
Анти-IL-4	Ингибирование синтеза IgE В-лимфоцитами, предотвращение активации Т-хелперов 2 типа	Предотвращение обострений бронхиальной астмы при уменьшении дозы ингаляционных стероидов
Анти-IL-5	Ингибирование эозинофильного воспаления	Предотвращение активации эозинофилов в дыхательных путях после экспозиции аллергена.
Анти-IL-9	Уменьшение выработки IL-4 и IL-5	Нет данных (в стадии доклинических испытаний)
Анти-IL-13	Ингибирование синтеза IgE, уменьшение бронхиальной секреции	Нет данных (в стадии доклинических испытаний)
Анти-TNF- α	Ингибирование атопического воспаления через активацию факторов транскрипции	В стадии клинического изучения
Ингибиторы хемокинов	Ингибирование хемотаксиса эозинофилов	Нет данных (в стадии доклинических испытаний)
Ингибиторы PDE ₄	Уменьшение эозинофильной инфильтрации и гиперчувствительности дыхательных путей при поступлении аллергена	
Анти-IgE	Уменьшение продукции IgE	Уменьшение выраженности реакции при провокации аллергеном. Позволяет уменьшить дозу стероидов при тяжелой бронхиальной астме

Препараты, взаимодействующие с IgE. Первый из препаратов этой группы – Омализумаб (Ксолар, фирмы *Novartis*) одобрен для использования в клинической практике в США. В состав препарата входят гуманизированные моноклональные антитела, связывающие циркулирующий IgE на уровне C3 домена. Омализумаб, связываясь с IgE в соотношении 2:1, образует биологически инертный комплекс [206].

Первые эксперименты с гуманизированными человеческими антителами к IgE были начаты в середине 1990-х годов. В клинических исследованиях I-II фазы назначение Омализумаба вызывало снижение уровня сывороточного IgE в среднем на 90% [88].

На съезде Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии, состоявшемся в мае 2001 г. в г. Берлине, были представлены результаты двух разных, но идентичных по дизайну исследований, проведенных в США и Европе. Согласно этим результатам, Омализумаб по сравнению с плацебо вдвое снижал количество приступов БА и увеличивал промежуток времени между обострениями. В марте 2001 г. данные об эффектах Омализумаба были представлены в г. Новый Орлеан на 57-м Ежегодном съезде американской Академии аллергии, астмы и иммунологии. Препарат хорошо переносился, снижал количество приступов БА, ослаблял симптомы БА и позволял снизить дозу ГКС. Также наблюдалось значительное улучшение качества жизни детей в возрасте 6-12 лет с БА. В двух двойных слепых контролируемых исследованиях, которые были проведены в рамках III фазы испытаний препарата с участием больных с тяжелой БА и БА средней тяжести, подкожное введение

терапевтических доз Омализумаба позволило уменьшить выраженность симптомов БА, достоверно уменьшить число обострений БА (приблизительно на 50%) и снизить дозу ГКС [102].

Омализумаб назначается больным подкожно в дозе, определяемой в зависимости от базового уровня IgE и массы тела один раз в 2-4 недели на протяжении 28 недель. Изучалась возможность создания аэрозольной формы этого препарата, но, к сожалению, ранее исследование с участием 33 больных показало неэффективность ингаляционного препарата по показателю торможения реакции дыхательных путей на аллергены, а также выявило возможность усиления иммуногенности. У одного участника этого исследования сформировались антитела IgG и IgA к Омализумабу. Несколько экспертов отмечают, что, хотя эти моноклональные антитела, по-видимому, вызывают относительно немного нежелательных эффектов, очень мало больных принимали их длительное время [132].

Наиболее серьезными нежелательными лекарственными реакциями, зарегистрированными в ходе клинических исследований, были анафилактикоидные реакции.

Препараты, влияющие на IL-5. В настоящее время эозинофилам отводится ключевая роль в развитии воспаления дыхательных путей у больных БА. Исследования *in vitro* показали, что продукты дегрануляции эозинофилов способны напрямую разрушать клетки дыхательного эпителия [136]. С другой стороны, развитие, дифференцировка и активация эозинофилов происходит под влиянием IL-5, присутствие которого также определяет продолжительность жизни эозинофилов [151].

В настоящее время в стадии клинических исследований находятся два вида моноклональных антител к человеческому IL-5: Меполизумаб (*GlaxoSmithKline*) и SCH55700 (*Schering-Plough Research Institute*). Однако, результаты первых исследований Меполизумаба у больных легкой БА вызывают разочарование: несмотря на значительное снижение (до 100%) числа эозинофилов в крови и мокроте, у больных не было отмечено изменений в реакции на провокацию аллергеном [195]. Кроме того, не было зафиксировано достоверного изменения клинических параметров, за исключением ПСВ в утренние часы. Данное исследование подняло вопрос о том насколько действительно важным является участие эозинофилов в патогенезе бронхиальной астмы.

Исследование эффективности и безопасности SCH55700 проводилось у пациентов с тяжелой атопической астмой, получавших терапию пероральными кортикостероидами. Результаты данного исследования были сопоставимы с результатами терапии Меполизумабом, за исключением достоверного увеличения ОФВ₁ в течение первых 24 часов после единичной инфузии SCH55700 в субмаксимальной дозе 0,3 мг/кг. Данный эффект препарата можно объяснить как результат прямой блокады воздействия IL-5 на гладкую мускулатуру нижних дыхательных путей [185]. Результаты клинических исследований препаратов, взаимодействующих с IL-5, показывают, что они не способны значительно уменьшать число эозинофилов в легочной ткани, несмотря на значительное снижение их количества в плазме крови. Некоторые исследователи предположили, что антитела могли недостаточно интенсивно проникать в ткань легких. Другие высказываются о необходимости пересмотра имеющихся основополагающих представлений об эозинофилах и их роли в развитии БА. Например, было показано, что антитела к IL-12 успешно блокируют активность эозинофилов, что, впрочем, не оказывает влияния на выраженность симптомов БА.

В настоящее время пересматривается режим дозирования и продолжительность терапии препаратами данного класса, начаты исследования по изучению эффективности длительной терапии Меполизумабом в отношении возможности уменьшения потребности в пероральных стероидах у пациентов с ГКС-зависимой бронхиальной астмой.

Препараты, влияющие на IL-4. IL-4 оказывает решающее воздействие на дифференцировку Т-хелперов 2 типа, индуцирует продукцию IgE В-лимфоцитами, повышает экспрессию рецепторов к IgE на поверхности тучных клеток, а также способствует ускорению ремоделирования дыхательных путей, способствуя увеличению продукции фибробластов [294].

В настоящее время фармацевтические лаборатории исследуют различные возможности блокирования эффектов IL-4: растворимые рецепторы к IL-4, анти-IL-4 антитела и антитела к анти-IL-4 рецепторам.

Наиболее разработанным направлением является создание рекомбинантных рецепторов к IL-4 (Алтракинсепт). Данный препарат представляет собой клонированный участок α -цепи человеческого рецептора к IL-4, структурно идентичный натуральной структуре IL-4R- α .

Алтракинсепт, назначаемый в качестве аэрозоля через небулайзер, продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность по результатам I-II фазы клинических исследований. Результаты исследований I фазы, опубликованные в 2001 году, свидетельствуют о значительном улучшении функции дыхания (прирост ОФВ₁) у пациентов с легкой и средней тяжести БА, также у этих больных отмечалось снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия [87].

Однако, несмотря на многообещающие результаты исследований I и II фаз, два крупных исследования III фазы не подтвердили клинической эффективности Алтракинсепта. Среди возможных причин называют быстрое разрушение препарата протеолитическими ферментами и неполное блокирование IL-4 [164]. В настоящее время клинические исследования растворимых рекомбинантных рецепторов к IL-4 приостановлены. Остальные формы ингибиторов IL-4 не вышли за рамки доклинических исследований.

Анти-TNF- α . Значительный интерес к использованию блокаторов TNF- α для терапии БА объясняется успехами в лечении ревматоидного артрита, болезни Крона, псориаза и ряда других аутоиммунных заболеваний. TNF- α представляет собой медиатор, который высвобождается тучными клетками и обладает способностью активировать NF κ B, факторы транскрипции, играющие важную роль в патогенезе иммунного ответа при БА. В настоящее время три блокатора TNF- α одобрены для клинического использования.

Инфликсимаб и Адалимумаб представляют собой моноклональные антитела к TNF- α , а Этанерцепт является протеином, обладающим высокой аффинностью к человеческим TNF- α рецепторам. Ряд исследователей показали, что терапия блокаторами TNF- α приводит к клиническому улучшению бронхиальной астмы и ревматоидного артрита при сочетании этих заболеваний [186].

Основным фактором ограничивающим использование данного класса препаратов у больных БА является значительный риск развития инфекционных осложнений, связанный с системным блокированием TNF- α .

Ингибиторы хемокинов. Хемокины относятся к семейству цитокинов, и играют значительную роль в активации и миграции ряда клеток воспаления, имеющих связанные с G-протеином рецепторы к хемокинам. Основная часть исследований посвящена изучению хемокина CCL11 (эотаксин), важного хемоаттрактанта для эозинофилов [329].

САТ-213 (антитела к человеческому эотаксину) значительно снижает активность эозинофилов (на 52-86%) в мокроте у пациентов с тяжелой БА. Однако для подтверждения клинической эффективности данной группы препаратов требуется проведение дальнейших клинических исследований.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ₄). ФДЭ₄, которая у больных БА неадекватно активирована, превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). В свою очередь, повышение уровня цАМФ активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, которые фосфорилируют белки мембран гранул тучных клеток. В результате происходит дегрануляция тучных клеток, выброс гистамина и спазм бронхов. В процессе

дегрануляции также выбрасывается фактор хемотаксиса эозинофилов – основной медиатор поздней фазы воспаления. Предполагается, что благодаря предотвращению дегрануляции, ингибиторы ФДЭ₄ могут оказывать благоприятное действие как на гладкую мускулатуру (предотвращение бронхоспазма), так и на процесс воспаления.

Фосфодиэстеразы являются внутриклеточными ферментами, участвующими в инактивации вторичных мессенджеров сАМР и сGMP [130]. Фосфодиэстераза-4 была обнаружена и в клетках гладкой мускулатуры бронхов и клетках воспаления. Ингибирование данного подтипа фермента приводит к увеличению концентрации внутриклеточного сАМР и последующему расслаблению гладкомышечной ткани и к снижению активности клеток воспаления [152].

Одно время, ингибиторы ФДЭ₄ представлялись наиболее многообещающими кандидатами на роль средств лечения БА. Действительно, в период между 1996 и 2000 гг. 13 фармацевтических компаний подали более 200 заявок на регистрацию патентов на ингибиторы ФДЭ₄ [143].

Клинические исследования «второй генерации» ингибиторов ФДЭ₄, таких как Циломиласт, подтвердили их клиническую эффективность в отношении быстрого бронходилатирующего эффекта после однократного перорального применения. Однако клинические исследования нового селективного ингибитора ФДЭ₄ ВАУ 19-8004 (5 мг однократно в сутки) не показали улучшения функции дыхания у больных БА по сравнению с плацебо после недельного использования.

ОБЪЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Российский фармацевтический рынок БА представлен практически всеми классами противоастматических препаратов. Согласно Государственному реестру лекарственных средств, в настоящее время в России действует регистрация более 130 торговых наименований препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (с учетом различных производителей, без учета стран производства, форм выпуска и дозировок) [11].

В 2002 г. объем продаж препаратов для лечения БА на российском фармацевтическом рынке достиг 41 млн. долларов США (табл. 39) [36], причем кумулятивная доля трех компаний: *Boehringer Ingelheim*, *GlaxoSmithKline*, *Aventis* в 2002 г. превышала 60% [11]. Наибольший вклад в объем рынка приносят короткодействующие β_2 -агонисты, которые занимают более 35% всего фармацевтического рынка средств лечения БА (рис. 58).

Рис. 58

Распределение долей рынка групп противоастматических препаратов в РФ, в долларах США (2002 г.) [36]

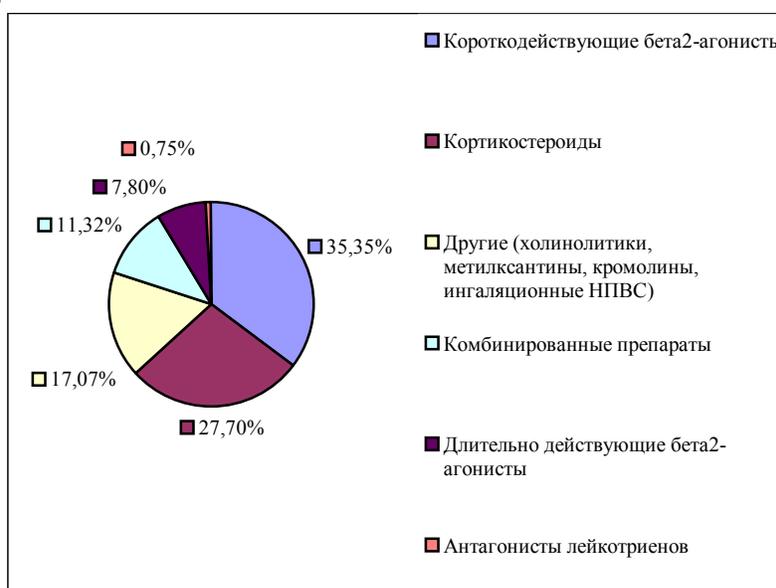


Таблица 39

Доля рынка РФ, занимаемая различными группами противоастматических препаратов в 2002 г. [36]

Место	Группа препаратов	Объем, долл. США	Объем, уп.
I	Короткодействующие β_2 -агонисты	\$14 500 643	6 157 402
II	Кортикостероиды	\$11 362 995	2 228 314
III	Другие (холинолитики, метилксантины, кромолины, ингаляционные НПВП)	\$7 000 187	2 389 562
IV	Комбинированные препараты	\$4 644 529	640 125
V	Длительно действующие β_2 -агонисты	\$3 199 471	193 845
VI	Антагонисты лейкотриенов	\$308 765	9 771
ИТОГО		\$41 016 590	11 619 019

Лидером продаж является Сальметерол (табл. 40). Примерно 27,7% фармацевтического рынка средств терапии БА обусловлена продажей кортикостероидов. Внедрение в 1970-х гг. ингаляционных кортикостероидов явилось важным клиническим достижением в лечении БА. Препараты данной группы до сих пор остаются «золотым стандартом» средств лечения БА.

Появлявшиеся после этого препараты других групп расценивались как препараты второй и третьей линий терапии, применяемые в дополнение к ингаляционным кортикостероидам. В будущем применение кортикостероидов еще более увеличится. Основную долю в это увеличение внесут продажи комбинированных препаратов β_2 -агониста/кортикостероида. Стабильный рост продаж этих препаратов, а также появление новых препаратов будут способствовать дальнейшему расширению фармацевтического рынка средств лечения БА.

Таблица 40

Объем продаж некоторых противоастматических средств в РФ в 2002 г. [36]

Место	Препарат	Сумма	%
1	Сальбутамол	\$9 014 742	21,98
2	Фенотерол	\$5 435 044	13,25
3	Беклометазон	\$4 762 773	11,61
4	Флутиказон	\$3 851 524	9,39
5	Ипратропиум/сальбутамол	\$3 632 979	8,86
6	Кромолин	\$3 502 249	8,54
7	Будесонид	\$2 164 061	5,28
8	Сальметерол	\$2 065 571	5,04
9	Геофиллин	\$1 769 062	4,31
10	Недокромил	\$1 588 749	3,87
11	Формотерол	\$1 133 900	2,76
12	Сальметерол/флутиказон	\$ 753 141	1,84
13	Флунизолит	\$ 584 637	1,43
14	Зафирлукаст	\$ 242 369	0,59
15	Формотерол/будесонид	\$ 234 309	0,57
16	Ипратропиум	\$ 140 127	0,34
17	Монтелукаст	\$ 66 396	0,16
18	Тербуталин	\$ 50 857	0,12
19	Кромолин/сальбутамол	\$ 24 100	0,06

Холинолитики, метилксантины, кромолины, ингаляционные НПВП занимали третье место – 17,1%. Комбинированные препараты (такие как Кромолин/Сальбутамол, Формотерол/Будесонид, Ипратропиум/Сальбутамол, Сальметерол/Флутиказон) используются пока недостаточно, и занимают всего 11,3% рынка. Объем импорта длительно действующих β_2 -агонистов составлял в 2002 г. всего 7,8%. Антагонисты лейкотриенов занимали лишь 0,75% фармацевтического рынка средств лечения БА. Основными импортерами противоастматических препаратов являлись компании *Boehringer Ingelheim*, *GlaxoSmithKline*, *Aventis* и *Schering-Plough*. Объем импорта противоастматических препаратов в РФ в 2002 г. составил 5,471 млн. упаковок. Среди всех препаратов лидерами по объему импорта являлись: Сальбутамол – 32,97%, Фенотерол – 24,97%, Беклометазон – 20,2% и Кромоглициевая кислота – 8,54%, на которые приходилось 86,69% от всего импорта средств для лечения БА [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным российских эпидемиологических исследований уже в 2000 г. распространенность бронхиальной астмы (БА) оценивалась на уровне не менее 5,014 млн. человек. Таким образом, статистические данные МЗ РФ не учитывают около 4 млн. недиагностированных случаев этого заболевания, а большинство больных БА лишено возможности получать необходимое лечение. Предполагается, что заболеваемость БА в дальнейшем будет возрастать и уже к 2010 г. составит около 5,714 млн. человек, несмотря на уменьшение числа жителей России до 137,5 млн. человек, связанное с высокой смертностью и низкой рождаемостью. Таким образом, можно прогнозировать ежегодный прирост заболеваемости БА на уровне 1%. В структуре распространенности БА в РФ преобладают больные с тяжелой персистирующей БА (44,5% от общего числа больных и 71,4% от числа ежедневно посещающих амбулаторные лечебные учреждения). Распространенность легкой интермиттирующей БА составляет 23,2%; легкой персистирующей – 15,1%; персистирующей средней тяжести – 19,14% от общего числа больных БА. Причем, больные с более легким течением астмы обычно находятся вне поля зрения поликлинических врачей. Среди больных БА отмечается высокий уровень инвалидности. Из общего числа больных БА в РФ, регулярно обращающихся за медицинской помощью 77,3%, которые относятся к лицам трудоспособного возраста. Сравнительно низкий уровень смертности от БА в РФ не может служить показателем оптимального уровня оказания медицинской помощи этой категории больных. Анализ летальных исходов у больных БА показывает, что почти 50% смертей можно было бы предотвратить, так как они связаны с неправильной диагностикой (ошибки в оценке тяжести заболевания) и неадекватным лечением (чаще всего – отсутствие терапии глюкокортикостероидами или их позднее применение). В структуре лекарственных средств, реально применяемых у больных БА в РФ, преобладают препараты скорой помощи (ингаляционные бронхолитики короткого действия, и препараты для приема внутрь). Так на долю различных бронхолитиков короткого действия в 2005 г. приходилось 55% от общего объема назначений, сделанных врачами поликлинического звена больным БА. Значительно меньше удельный вес препаратов с противовоспалительным действием и, особенно, бронхолитиков длительного действия. Рост заболеваемости БА, преобладание среди больных лиц с тяжелыми формами заболевания, требующих постоянной медикаментозной терапии, низкий уровень потребления лекарственных средств с противовоспалительным действием и других современных препаратов свидетельствуют о больших перспективах российского рынка средств терапии БА. По данным Министерства здравоохранения РФ в 2002 г. число зарегистрированных больных бронхиальной астмой составляло 1,075 млн. чел. Из этого числа у 10% больных (более 105 тыс. чел.) диагноз был установлен впервые. Под диспансерным наблюдением находилось около 853 тыс. человек. Из года в год в РФ во всех возрастных группах увеличивается количество зарегистрированных больных, а также пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением. Число зарегистрированных больных с диагнозом БА, установленным впервые в жизни в 2002 г., снизилось у детей и взрослых пациентов в отличие от подростков, у которых заметен рост заболеваемости. В 2002 г. было госпитализировано более 332 тыс. больных БА. Общее количество госпитализаций в последние годы несколько уменьшилось у подростков и взрослых, но возросло у детей, больных БА. Общее число койко-дней составило: у подростков и взрослых – 3,736 млн. (при средней продолжительности пребывания в стационаре 15,38 дня); у детей – 1,235 млн. (при средней продолжительности пребывания в стационаре 14,0 дней). По сравнению с 2000 г. произошло заметное сокращение как средней продолжительности пребывания, так и количества койко-дней у подростков и взрослых с БА. У детей ситуация отличается в сторону увеличения общего числа койко-дней, несмотря на снижение средней продолжительности

пребывания в стационаре. Общее число случаев установления временной нетрудоспособности с диагнозами «астма», «астматический статус» в 2001 г. в РФ составило более 137 тыс., что соответствует более 2,4 млн. календарных дней. БА в 2001 г. в РФ привела к инвалидности около 24 тыс. детей. Смертность от БА в РФ составляет 0,31 случая на 100 тыс. больных. Для объяснения роста распространенности заболевания, который отмечается в течение последних десятилетий, были предложены две теории: Теория урбанизации предполагает, что рост заболеваемости БА связан с увеличением концентраций бытовых и промышленных аллергенов в жилищах и на рабочих местах, прежде всего в крупных городах; более новая гигиеническая гипотеза связывает увеличение заболеваемости БА с уменьшением числа респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей первого года жизни вследствие улучшения гигиенических условий и вакцинации. Увеличение заболеваемости БА также, возможно, связано с практикой вакцинации (вакцинация от гепатита А и, возможно, БЦЖ). Независимо от того, какая теория лучше объясняет ситуацию с ростом заболеваемости, у нас нет оснований прогнозировать снижение заболеваемости в обозримом будущем.

Этиология БА является многофакторной и зависит как от генетических механизмов, так и от воздействия окружающей среды. Значительная часть случаев заболевания связана с гиперчувствительностью к аллергенам окружающей среды и с наличием у больных атопии, то есть гиперпродукции специфических IgE в ответ на контакт с аллергеном. Однако, независимо от этиологии современные подходы к терапии БА основаны на представлении о центральной роли воспаления дыхательных путей в патогенезе БА. Именно хроническое воспаление нижних дыхательных путей, приводит к появлению бронхиальной гиперреактивности, бронхообструкции, гиперсекреции слизи и клинических симптомов заболевания. Современная фармакотерапия БА складывается из двух ключевых моментов: подавление избыточной активности клеток иммунной системы и медиаторов воспаления; купирования бронхоспазма, как основного проявления воспалительных процессов в стенке бронхов. Улучшение понимания этиологии БА, несомненно, приведет к обнаружению новых, еще более специфичных мишеней для фармакотерапии и к разработке новых препаратов. Отдаленные перспективы терапии БА, вероятно, будут связаны с методами генной терапии и регуляцией экспрессии генов, отвечающих за развитие этого заболевания.

Внедрение в 1970-х гг. ингаляционных кортикостероидов (иГКС) явилось важным клиническим достижением в лечении БА, и, по мнению многих ведущих экспертов, препараты данной группы до сих пор остаются «золотым стандартом» средств лечения БА. Из числа противоастматических лекарственных средств иГКС обладают наиболее выраженным противовоспалительным действием (**уровень доказательности А**) и показаны для терапии БА любой тяжести течения, за исключением легкой интермиттирующей (**уровень доказательности А**). Кроме этого, из всех противоастматических препаратов именно ингаляционные ГКС наиболее эффективно снижают риск обострений БА. Согласно современному представлению, препараты других фармакологических групп (β_2 -адреностимуляторы длительного действия, ингибиторы ФДЭ, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток) должны рассматриваться в качестве дополнительных по отношению к иГКС средств для лечения БА (**уровень доказательности А**). Одним из условий адекватной терапии больных БА является как можно более раннее назначение иГКС, так как применение этих препаратов предотвращает развитие ремоделирования бронхов и необратимой бронхообструкции. В основе применения иГКС у больных БА лежит ступенчатый подход к выбору доз этих препаратов. Терапевтическое действие иГКС на процессы воспаления дыхательных путей при БА имеет дозозависимый характер (**уровень доказательности А**). Таким образом, доза иГКС должна увеличиваться в зависимости от тяжести клинических проявлений заболевания, а между тяжестью течения БА и средними дозами иГКС существует четкая зависимость (**уровень доказательности С**). Дополнительное увеличение доз иГКС или применения

глюкокортикостероидов внутрь может потребоваться при обострениях БА или в тех случаях, когда назначенное лечение не контролирует симптомы заболевания (**уровень доказательности А**). С другой стороны, ступенчатое увеличение доз иГКС сопровождается повышением риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (**уровень доказательности А**). С современных позиций, эта проблема частично решается благодаря назначению наряду с иГКС других лекарственных средств, таких как β_2 -адреностимуляторы длительного действия, ингибиторы ФДЭ, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, что позволяет получить стойкий эффект при использовании более низких доз иГКС (**уровень доказательности А**). В этом плане наиболее эффективным представляется совместное назначение иГКС с β_2 -агонистами длительного действия. Несколько исследований показали, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии как низкими, так и высокими дозами иГКС у пациентов с недостаточным контролем за симптомами заболевания способствует большему увеличению функции дыхания и уменьшению выраженности симптомов, чем увеличение дозы ГКС в 2 раза (**уровень доказательности А**). Эффективность ингибиторов лейкотриенов, как показали клинические исследования, имеет переменный характер и проявляется в меньшей степени, чем у иГКС в низких дозах. В то же время эти препараты можно применять в качестве дополнительных лечебных средств у больных с умеренным и тяжелым течением БА. Ингибиторы лейкотриенов способны улучшить контроль за течением БА на фоне приема и низких, и высоких доз ингаляционных ГКС (**уровень доказательности В**), однако в этом качестве ингибиторы лейкотриенов уступают β_2 -агонистам длительного действия (**уровень доказательности В**). Кроме того, применение этих препаратов обходится значительно дороже. Хорошие результаты дает использование ингибиторов лейкотриенов у больных с аспириновой формой БА (**уровень доказательности С**). Пролонгированные препараты Теофиллина также можно применять как дополнительные препараты для базового лечения БА (**уровень доказательности А**), но по эффективности и безопасности эти средства значительно уступают (**уровень доказательности А**). В целом, в лечении БА наблюдается тенденция к более раннему назначению ингаляционных кортикостероидов больным с персистирующей формой заболевания. Доступность длительно действующих β_2 -агонистов и кортикостероидов, комбинированных в одном ингаляторе, будет поддерживать эту тенденцию. Несмотря на то, что иГКС обладают комплексным противовоспалительным эффектом, в последние годы наблюдается интерес к созданию противовоспалительных препаратов более селективного действия – антагонистов отдельных медиаторов иммунной системы. Так, в клиническую практику были введены антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Целый ряд подобных лекарственных средств (моноклональные анти-IgE-антитела, растворимые рецепторы IL и т.д.) находятся на этапе клинических исследований. Наряду с работами, направленными на улучшение существующих препаратов (создание новых антагонистов лейкотриенов и ингаляционных кортикостероидов), в последние годы большое внимание уделяется разработке препаратов, действие которых нацелено на принципиально новые мишени. В частности, речь идет о разработке и внедрении антагонистов цитокинов, моноклональных антител к IgE, антагонистов молекул клеточной адгезии, хемокинов и нейрокининов. Представляет большой интерес и разработка новых вариантов дозирования ингаляционных ГКС. В последние годы была разработана концепция гибкого дозирования Будесонида/Формотерола, в рамках которой доза иГКС может быть оперативно увеличена при ухудшении состояния больного и также быстро снижена впоследствии, что позволяет существенно снизить общие дозы иГКС и риск НЛР. Другим перспективным направлением является применение Будесонида/Формотерола в режиме «по потребности» (концепция SMART), что позволяет больному применять один ингалятор и в качестве средства купирования симптомов БА и в качестве препарата базисной терапии. Большие надежды так же связываются с применением у больных БА нового пролонгированного М-холинолитика –

Тиотропиума бромида. Это средство прекрасно зарекомендовало себя у больных ХОБЛ, однако имеются результаты исследований, свидетельствующих о том, что этот препарат может успешно применяться и у больных БА. Представляет интерес и разработка новых, более безопасных с точки зрения системных НПР, ингаляционных ГКС.

Российский фармацевтический рынок средств лечения БА представлен практически всеми классами противоастматических препаратов. В настоящее время в РФ зарегистрировано более 130 торговых наименований препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. В 2002 г. их объем продаж на российском фармацевтическом рынке достиг 41 млн. долл. США, причем кумулятивная доля трех компаний: GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Aventis в 2002 г. превышала 60%. Наибольший вклад в объем фармацевтического рынка приносят короткодействующие β_2 -агонисты, которые занимали более 35% всего рынка средств лечения БА. В последние десятилетия БА стали рассматривать как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Это оказало сильное влияние на рынок средств для лечения БА и привело к более широкому распространению ингаляционных кортикостероидов, объем продаж которых составлял в 2002 г. примерно 27,7% всех противоастматических препаратов. В ближайшем будущем ожидается еще большее увеличение применения этих ЛС, в первую очередь, за счет увеличения использования комбинированных препаратов (иГКС в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия). Третье место в структуре российского рынка противоастматических препаратов занимали М-холинолитики, метилксантины, кромолины, ингаляционные НПВП, на долю которых в 2002 г. приходилось 17,1% продаж. К сожалению, новые комбинированные препараты (такие как Формотерол/Будесонид и Сальметерол/Флутиказон) используются недостаточно. В целом, комбинированные препараты в 2002 г. занимали лишь 11,3% российского рынка противоастматических средств. Длительно действующие β_2 -агонисты назначаются еще реже. Объем их продаж составлял всего 7,8%.

Антагонисты лейкотриенов в 2002 г. занимали только 0,75% рынка средств лечения БА.

Стабильный рост продаж всех этих групп препаратов, а также появление новых лекарственных средств будут способствовать дальнейшему расширению фармацевтического рынка препаратов для лечения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме Атмосфера#1(2)2001
2. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрения индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. Пульмонология, 2002, 1 105-109
3. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований). Пульмонология 1994; 5(1): с. 78-83.
4. Биличенко Т.Н. Распространённость хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение (Клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1992.
5. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма/ Под ред. А.Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997. - Т.1, Гл.14. - С.400 - 423.
6. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердце, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология 1996; Приложение 1: 1-165.
7. Верткин А.Л., Намазова Л.С., Гепле Н.А., Кривцова Е.В., Элькис И.С., Бараташвили В.Л., Верткин М.А. Догоспитальная помощь больным бронхиальной астмой. РМЖ, Том 9 № 20, 2001
8. Гепле Н.А., Карпушкина А.В. Оптимизация кортикостероидной терапии при бронхиальной астме у детей. Consilium-medicum Том 3/N 14/2001 http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01_14c/24.shtml
9. Гепле Н.А., Карпушкина А.В., Маирко С.П. Фармакоэкономические аспекты современной противоастматической терапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002, №2(5), стр.21-24
10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002, «Атмосфера», 160 стр.
11. Горийнова Ю. Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Обзор рынка розничных и госпитальных продаж. Ремедиум. №3 (73), март 2003 г.
12. Дрожжев М.Е. Лев Н.С. и соавт. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. Пульмонология, 2002 г. №2 стр.42-46
13. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И., Зибрина Т.М., Максименко И.Н., Ицуканова И.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. Аллергология №2 2002 г., стр. 10-15
14. Ермаков В.С. Фармакоэкономическая эффективность применения отечественных противоастматических препаратов при лечении больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1997.- 27 стр.
15. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2002 г. (2003 г.) (статистические материалы). М., 2002 (2003)
16. Импорт противоастматических средств в РФ (2002 г.), данные ООО «Даймонд Вижн», www.d-vision.ru
17. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения. Consilium-medicum Том 3/N 12/2001
18. Княжеская Н.П. Тяжелая бронхиальная астма «Consilium medicum», Том 4/N 4/2002
19. Корчагин В.П. Финансовое обеспечение здравоохранения.- М., 1997.-267 стр.
20. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области. Пульмонология, 2001 г. №2 стр.50-55
21. Медников Б.Л., Медникова О.Б., Пивяский С.А., Чучалин А.Г. Экономические аспекты бронхиальной астмы. Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.- М., 1997.
22. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» РМЖ, приложение, май 1998; 6 (2): стр. 3–48.
23. Огородова Л.М. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути. Пульмонология 1999; № 1: стр. 84– 87.
24. Огородова Л.М., Кобякова О.С. и др. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии. Качественная клиническая практика №2, 2002, стр.18-26
25. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердце, легкие и кровь. NIH publication № 97-4051A. Май 1997. Перевод под ред. проф. А.Н. Цой. М., Издательство Грантъ. 1998, 50 стр.
26. Петров В.И., Смоленов И.В., Пономарева Ю.В. с соавт. Оптимизация терапии тяжелой БА у детей с позиции анализа «стоимость/эффективность». Аллергология, 2003, №1, стр. 3-11
27. Регистр лекарственных средств России, 2005 г. М.: Издательство «РЛС-2005 г.»
28. Россия в цифрах. Коммерсантъ ВЛАСТЬ. 7-13 окт. 2002 г., стр.10
29. Сафронова Н. Первый Европейский конгресс по астме принимала Москва. Медицинский вестник. №26 (2001).
30. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Средства для доставки лекарств в дыхательные пути при бронхиальной астме // Российские медицинские вести, 2003, №1, с.15-21
31. Смирнов Н.А., Смоленов И.В. Бронхиальная астма в Центральной и Восточной Европе: представления больных и реальная клиническая практика (результаты исследования AIR CEE), Аллергология, 2001 г. №4, стр.3-9
32. Смоленов И.В., Зима Ю.Ю. и др. Фармакоэпидемиология бронхиальной астмы у детей г. Волгограда. Тезисы докладов по фармакоэпидемиологии. http://www.e-society.ru/tspe/library/th_smolenov.shtml.
33. Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др. Многоцентровое исследование эффективности препарата комбинированной терапии Серетид Мультидиск у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмы. Качественная клиническая практика №3, 2002, стр.24-31
34. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких. Под ред. академика РАМН А.Г. Чучалина. М., Издательство Грантъ. 1999, 40 с.
35. Торшхоева Р.М. Эффективность внедрения новых технологий лечения обострения бронхиальной астмы у детей и подростков на догоспитальном этапе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М. – 2002 г. <http://cito.medcity.ru/Publication/Avtoreferati/Astma/p01.html>
36. Центр маркетинговых исследований «Фармэксперт», <http://www.pharmexpert.ru/> 2002
37. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в г. Москве в 2003 г. «Consilium medicum», 2004; Том. 6, №4: с. 248-254
38. Цой А.Н., Архипов В.В., Беда М.В. Клиническая фармакология Серетиды и его место в терапии бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких. Качественная клиническая практика №1, 2002, стр.90-99
39. Цой А.Н., Чучалин А.Г., Архипов В.В. Фармакотерапия астмы с позиции медицины доказательств. Терапевтический архив, 2003, 3, стр. 73-77
40. Четвертая международная выставка-конференция по неотложной медицинской помощи, 16–18 июня 2003, Россия, Санкт-Петербург

41. Чучалин А.Г., Смоленов И.В. и соавт. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования (ФЭДА-2000). http://www.infections.ru/rspe/library/ar_feda.shtml
42. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М.: 2003. стр. 51-56. www.pulmonology.ru
43. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Издат. Дом «Русский врач», 2001
44. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология – в печати
45. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н. и др. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Пульмонология. 1999 г. №1 стр.42-49
46. Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Welte T, Omenaas ER, Bergqvist PFB, et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2003b;15(Suppl. 1):50
47. Accordini S, Cazzoletti L, Gerzeli S, et al. The economic cost of current asthma in Italy: results of the Italian study on asthma in young adults (ISAYA) [abstract no. P2716]. *Eur Respir J* 2002 Sep; 20 Suppl. 38: 427s
48. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003534.
49. Adcock I.M. et al. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *Journal of Immunology*. 1995;154:3500-3505.
50. Agertoft L, et al. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1064-1069.
51. Aharony D. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1998 Jun. - V. 157, № 6 Pt 2. - P. 214-218; discussion P. 218-219, P. 247-248.
52. Akiyama K. «Adult bronchial asthma in Japan» *Nippon Kyobu Shikkan gakkai Zasshi*. 1991;29:984.
53. Akiyama K. Review of epidemiological studies on adult bronchial asthma in Japan. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1994;32(suppl):200-210.
54. Alving, K., J. O. N. Lundberg, and S. L. Nordvall. Dose-dependent reduction of exhaled nitric oxide in asthmatic children by inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995. 151:A129.
55. American Lung Association (ALA). Trends in asthma morbidity and mortality January 2000. Epidemiology and Statistics Unit. Available at www.lungusa.com.
56. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Norway January 2002. (www.whocc.no/atcddd)
57. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting// *Eur.Respir. J.*- 1994. - # 7. – P. 569-578.
58. Anderson H.R., Butland B.K., Strachan D.P. «Trends in prevalence and severity of childhood asthma» *British Journal of General Practice*. 1994;308:1600.
59. Andersson F et al. Adding formoterol to budesonide in moderate asthma—health economic results from the FACET study. *Respiratory Medicine*. 2001;95:505-512.
60. Anenden V, Egemba G, Kessel B, Johnson M, Costello J. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge [abstract]. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl 28):157s.
61. Ankerst J, Persson G, Weibull E. Tolerability of a high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(3):147-51.
62. Armstrong EP, Krueger K, Langley PC. Analysis of asthma-related costs and patterns of resource utilization in a managed-care population. *Dis Manage Health Outcomes* 2001; 9 (3): 161-71
63. Asthma in America; Web site: www.asthmainamerica.com
64. Asthma Insights & Reality In Central and Eastern Europe. Executive Summary. Conducted for: Glaxo Smith Kline by: Schulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. February 15, 2001
65. Asthma: an Epidemiological Overview. London, United Kingdom: Central Health Monitoring Unit Epidemiological Overview Series in Collaboration with the Department of Health Statistics Division, 1995.
66. Au DH, Curtis JR, Every NR et al. Association Between Inhaled β -Agonists and the Risk of Unstable Angina and Myocardial Infarction. *CHEST* 2002; 121:846–851
67. Au DH, Lemaitre RN, Curtis JR, Smith NL, Psaty BM. The risk of myocardial infarction associated with inhaled b-adrenoceptor agonists. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 2000;161:827–830.
68. Aubier M. et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respiratory Medicine*. 1999;93:876-884.
69. Aziz I, McFarlane LC, Lipworth BJ. Concomitant inhaled corticosteroid resensitises cardiac beta2-adrenoceptors in the presence of long-acting beta2-agonist therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:377–81.
70. Banner A. «The increase in asthma prevalence» *Chest*. 1995;108:301.
71. Barnes P. Effect of beta agonists on inflammatory cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104 (2), 10-17.
72. Barnes P.J., Jonsson B., Klim J.B. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 636-42
73. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-1218.
74. Barnes PJ, Chung KF, Page C.P. Inflammatory Mediators of Asthma: An Update. *PHARM. REV.* 1998; Vol. 50, No. 4; 515-96.;
75. Barnes PJ, Pederson S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 2 Suppl):S1–53
76. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug;104(2 Pt 2):S10-7
77. Barnes PJ. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 55; 210-215.
78. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, 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.
79. Beasley R, et al. Prevalence and etiology of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105:S466-S472.
80. Beveridge R.C., Grunfeld A.F., Hodder R.V., et al. Guidelines for the emergency management of asthma in adults.// *Can. Med. Association J.*- 1996.- Vol. 155.- p. 25-37.
81. Birnbaum HG, Berger WE, Greenberg PE, et al. Direct and indirect costs of asthma to an employer. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb; 109: 264-70
82. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatric Pulmonology*. 2000;29:221-234.

83. Bjorksten B., Dumitrascu D., Foucard T. et al. «Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe» *European Respiratory Journal*. 1998;12:432.
84. Blake, KV. Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma. *Annals of Pharmacotherapy*. 1999;33:1299-1314.
85. Borish LC, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107:963-970.
86. Borish LC, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160:1816-1823.
87. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 1996;183(1):195–201.
88. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):1835–40.
89. Bousquet J. «Epidemiology and treatment of asthma: the European view.» *Annals of the New York Academy of Science*. 1991;629:15.
90. Bousquet J. et al. Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1996;98:514-521.
91. Bousquet J. Global Initiative for Asthma (GINA) and its objectives. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000;30(suppl 1):2-5.
92. Bremner P, Burgess CD, Crane J, McHaffie D, Galletly D, Pearce N, et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia// *Thorax*.- 1992.- #47.- p.814-7.
93. Bremner P., Burgess C., McHaffie D. et al. The effect of hypercapnia and hypoxemia on the cardiovascular responses to isoproterenol. *Clin. Pharmacol. Ther.*,1994, 56, 302-308.
94. Broadley KJ. Review of mechanisms involved in the apparent differential desensitization of beta1- and beta2-adrenoceptor-mediated functional responses. *J Auton Pharmacol*. 1999 Dec;19(6):335-45.
95. Bryan SA, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2149-2153.
96. Buhl R, Creemers JPHM, Vondra V, Martelli NA. Once-daily budesonide/formoterol via a single inhaler is effective in mild-to-moderate persistent asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33):21s.
97. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer Sabellek W, Bruggenjurgen B, Willich SN, Vogelmeier C. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20(8):1209–20.
98. Burggraaf J, Westendorp RGJ, in't Veen JCCM, et al. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax* 2001;56:567–9
99. Burney P.G.J., Chinn S., Rona R.J. «Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the National Study of Health and Growth, 1973-86.» *British Medical Journal*. 1990;300:1306.
100. Burney P.G.J., Luczynska C., Chinn S. «The European Community Respiratory Health Survey.» *European Respiratory Journal*. 1994;7:954.
101. Burr ML. «Epidemiology of asthma.» *Epidemiology of Clinical Allergy*. 1993;31:80.
102. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184–90.
103. Busse WW, et al. Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:350-362.
104. Campello C, Ferrari M, Poli A, et al. «Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in an adult population sample from Verona.» *Monaldi Archives Chest Disease*. 1998;53:505.
105. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999; 161 [11 Suppl]; p. 1-62.
106. Casavant M.G., Kuffner E.K., Silverman R., et al. Ipratropium Bromide in Emergency Management of Acute Asthma Exacerbation. *Annals of Emergency Medicine*, 2000; Vol. 35, # 2; p. 47-49.
107. Cates C J, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review)// *The Cochrane Library*, Issue 1.- 2000.- Oxford.
108. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measuring childhood asthma prevalence before and after the 1997 redesign of the National Health Interview Survey—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2000;49:908-911.
109. Cerveri I, Zoia MC, Bugiani M, Corsico A, Carosso A, Piccioni P, Casali L, De Marco R. Inadequate antiasthma drug use in the north of Italy. *Eur Respir J*. 1997 Dec;10(12):2761-5.
110. Cerveri I. «International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS).» *Eur Res J*. 1999;14:2.
111. Cheung D., van Klank H.C.J. and Aalbers R., for the OZON study group. Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 504–510
112. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1054-1063.
113. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. Direct and indirect costs of adult asthma: a comprehensive study [abstract]. *Chest* 2002 Oct; 122 Suppl.: 1s
114. Cochrane Review// *The Cochrane Library* - 2003.- Oxford. www.cochrane.org
115. Com-Ruelle L. L'asthme en France selon les stades de severité. 2000. *Bulletin d'Information en Économie de la Santé*. 25: Rapport CREDES No. 1290.
116. Corry DB. IL-13 in allergy: home at last. *Current Opinion in Immunology*. 1999;11:610-614.
117. Crain EF, Weiss KB, Bijur PE, et al. «An estimate of the prevalence of asthma and wheezing among inner-city children.» *Pediatrics*. 1994;94:356.
118. Creer T.L. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: accepting the challenge. *Journal of Asthma*. 1999;36:391-407.
119. D'Unzo A, Vogelmeier C, Jaspal M et al. Simbicort (Budesonide/Formoterol) for Both Maintenance and Relief Reduces the Exacerbation Burden Compared with a Titration of Seretide (Salmeterol/Fluticasone) in Patient with Asthma A Real-life Study. Abstract presented at the ATS Congress, 2005.
120. deMarco R., Cerveri I., Bugiani M., et al. «An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma.» *European Respiratory Journal*. 1998;11:599.
121. Dennis J.H. Drug nebulizer design and performance: breath-enhanced jet vs constant output jet vs ultrasonic. *J Aerosol Med* 1995; 8(3):277-280
122. Dennis J.H., Stenton S.C., Beach J.R., Avery A.J., Walters E.H., Hendrick D.J. Jet and ultrasonic nebulizer output: use of a new method to measure aerosol output directly. *Thorax* 1990; 45:728-732.
123. Detournay B., Pribil C., Jourdanne, Price M. Budget impact model for determining the costs of introducing inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination for the management of persistent asthma in France. *Eur J Health Econom*. 2002, 3:149-155

124. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. Eur Respir J. 1999 May;13(5):1198-208. Review.
125. Disse, B., Reicl, R., Speck, G., Traunecker, W., Rominger, K.L., Hammer, R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. Life Sci 1993, 52: 537-44.
126. Disse, B., Speck, G.A., Rominger, K.L., Witek, T.J.J.R., Hammer, R. Tiotropium (Spiriva™): Mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999, 64: 457-64.
127. Drazen J.M. et al. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. New England Journal of Medicine. 1999;340:197-206.
128. Dubuske LM, et al. Randomized trial in patients with moderate asthma: effect of reduced dosing frequency and amounts on pulmonary function and asthma symptoms. American Journal of Managed Care. 1997;3:633-640.
129. Eickelberg O, Roth M, Loxr R, Bruce V, Rudiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1999;274:1005-10.
130. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 Part 1):671-80.
131. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). European Respiratory Journal. 1996;9:687-695.
132. Fahy JV. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;160:1023-1027.
133. FitzGerald JM, Boulet L-P, Follows RMA. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. Clin Ther. 2005; 27 (4): 393-406.
134. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, Smiljanic-Georgijev NM, Lee JS; Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. Can Respir J. 2003 Nov-Dec;10(8):427-34.
135. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. Can Respir J 2000; 7: 61-67.
136. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, et al. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. J Exp Med 1996;183(1):195-201.
137. Franchi M. Importanza dell' asma e problematica sociale. 1999. www.federasma.org
138. Frank P, et al. Use of a postal questionnaire to estimate the likely under-diagnosis of asthma-like illness in adults. British Journal of Medical Practice. 1996;46:295-297.
139. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the National Asthma Education and Prevention Program Guidelines. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1044-9
140. Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) Study www.asthmaGOAL.com
141. Gendo K, Lodewick MJ. Asthma economics: focusing on therapies that improve costly or outcomes. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 43-50.
142. Gessner C., Stenglein S., Brautigarn M. et al. Pneumologie 2003; 57:137-143
143. Giembycz MA. Phosphodiesterase 5 inhibitors and the treatment of asthma: where are we now and where do we go from here? Drugs. 2000;59:193-212.
144. Gillissen A, Lecheler J. Corticophobia in asthma. [Article in German] Med Klin (Munich). 2003 Aug 15;98(8):417-22
145. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report (revised 2002). National Institutes of Health [online]. Available from URL: <http://www.ginasthma.com> [Accessed 2003 Mar 4]
146. Godard P., Chanez P., Siraudin L. et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. Eur Respir J 2002 Jan; 19: 61-7
147. Gong H.R., Taskin D.P., Calvarese B.M. Alcohol induced bronchospasm in an asthmatic patient: pharmacologic evaluation of the mechanism. Chest 1981; 80:167-173.
148. Grant E.N. Observations on emerging patterns of asthma in our society. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999;104:S1-S9.
149. Green SA, et al. J Biol Chem. 1996;271:24029-24035
150. Green SA, Rathz DA, Schuster AJ, Liggett SB. The Ile164 beta(2)-adrenoceptor polymorphism alters salmeterol exosite binding and conventional agonist coupling to G(s). Eur J Pharmacol. 2001 Jun 15;421(3):141-7.
151. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. Respir Res 2001;2(2):71-9.
152. Grootendorst DC, Rabe KF. Selective phosphodiesterase inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2(1):61-7.
153. Grossman J, et al. Long-term safety and efficacy of zafirlukast in the treatment of asthma: interim results of an open-label extension trial. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 1999;82:361-369.
154. Grupp-Phelan J, Lozano P, Fishman P. Health care utilization and cost in children with asthma and selected comorbidities. J Asthma 2001; 38 (4): 363-73
155. Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma. Expert panel report, No.2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication No. 97-4051)
156. Haahtela T, Jarvinnen M, Kava T, Kiviranta K, Sirkka K, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994;331:700-5.
157. Haddad E.-B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterisation of [3H]-Ba-679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: Radioligand binding and autoradiographic mapping. Mol Pharmacol 1994, 45: 899-907.
158. Hamid QA et al. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 254-60.
159. Harold S. Nelson, Scott T. Weiss, Eugene R. Bleecker, Steven W. Yancey, Paul M. Dorinsky and the SMART Study Group. Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Chest 2006;129;15-26
160. Hawkins Gillian, McMahon Alex D, Twaddle Sara, Wood Stuart F, Ford Ian, Thomson Neil C. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. BMJ 2003 (24 MAY 2003); Vol. 326: 1115.
161. Heimer D., Shim C., Williams M.H. The effect of sequential inhalations of metaproterenol aerosol in asthma. J Allergy Clin Immunol 1980; 66:75-77.
162. Heinrich J. «Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging?» European Journal of Epidemiology. 1998;14:239.
163. Himmelberger D.U., Antonicelli L. The relationship between resource consumption and asthma severity among asthmatic outpatients in three European countries [abstract no. 36]. Qual Life Res 2001; 10 (3): 201

164. Holgate ST. Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease. *Cytokine* 2004;28(4-5):152-7.
165. Holt PG et al. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 1999;402:B12-B17.
166. Hosoi S. «An epidemiologic study on the prevalence of the allergic diseases in school children in Kyoto City» *Arerugi*. 1997;46:1025.
167. Idris A.H., McDermit M.F., Raucci J.C., et al. Emergency department treatment of severe asthma: metered dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebuliser// *Chest*.- 1993.- # 103.- p. 665-672.
168. In KH, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99:1130-1137.
169. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen J-P, Kennelly J. Four-month adjustable or fixed maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces symptom severity. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 38):41s [Abstract P378]
170. Ind P, Haughney J, Price D, Rosen J-P, Kennelly J. Managed adjustable dosing of budesonide/formoterol combination provides equivalent asthma control to fixed dosing at a lower overall dose. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 38):396s [Abstract P2450]
171. Ind P.W., Villasante C., Shiner R.J., et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 859-866.
172. ISAAC Steering Committee. «Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC.» *Lancet*. 1998;351:1225.
173. Jackson LD et al. Comparative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;6:26-37.
174. Janson C., Boe J., Crompton G.K. Acute asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 10, 76: 503-506.
175. Jansson S-A., Jonsson E., Ronmark E. et al. Main cost drivers of costs for asthma in society—report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies [abstract no. P2959]. *Eur Respir J* 2001 Sep; 18 Suppl. 33: 441s;
176. Jarvis D., Lai E., Luczynska C. «Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in young adults living in three East Anglian towns.» *British Journal of General Practice*. 1994;44:493.
177. Jeffery P, in: *Asthma*, Academic Press 1998
178. Johnson M. Mechanisms of action of β -adrenoceptor agonists. In: J.Costello, R.Mann (eds) *Beta-agonists in the treatment of asthma*. 1992, Parthenon, Carnforth, 27-42
179. Johnson M., Butchers P., Coleman R. et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci.*, 1993, 52, 2131-2147.
180. June D. Achieving to change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 41: 32–34
181. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt CH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907
182. Kaik G, Kottakis I, Anagnostopoulou O. et al. Sequential Flexible Therapy with Formoterol (Foradil®) plus Budesonide (Miflonide®) Versus a Fixed Combination of Salmeterol and Fluticasone (Seretide®) in Asthma Self-management. *Постерный доклад на Конгрессе ERS, 2002 г.*
183. Kanness F. et al. Effect of inhaled ciclesonide on airway responsiveness to inhaled AMP, the composition of induced sputum and exhaled nitric oxide in patients with mild asthma. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2001;14:141-147.
184. Kaur B., Anderson H.R., Austin J. et al. «Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC, UK).» *British Medical Journal*. 1998;316:118.
185. Kay AB, Klion AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(4):645–66.
186. Khalil C, Brown D, Chumney-Malacara J, et al. Infliximab therapy for rheumatoid arthritis (RA) induced significant control of asthma in patients with both RA and asthma or asthma/COPD in addition to improving RA status. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:A741.
187. Kiely D.G., Cargill R.I., Grove A., Struthers A.D., Lipworth B.J. Abnormal myocardial repolarisation in response to hypoxaemia and fenoterol. *Thorax* 1995;50:1062-6.
188. Koopmaschap M., Rutten F. A practical guide for calculating indirect cost of disease *PharmacoEconomics* 4(6) 446-54, 1993.
189. Koopmaschap M., Rutten F. Indirect costs in economic studies—Confronting the Confusion // *Pharmacoeconomics*.- 1993.- Vol.10(5).- P.446-454.
190. Korhonen K., Reijonen T.M., Remes K. et al. Reasons for and costs of hospitalization for pediatric asthma: a prospective 1-year follow-up in a population-based setting. *Pediatr Allergy Immunol* 2001 Dec; 12: 331-8
191. Laforest L., Ganse Van E., Devouassoux G. et al. Management of asthma in patients supervised by primary care physicians or by specialists. *Eur Respir J* 2006; 27: 42–50
192. Lagerlov P, Veninga CC, Muskova M, Hummers-Pradier E, Stalsby C Lundborg, Andrew M, and Haaijer-Ruskamp FM. Asthma management in five European countries: doctors' knowledge, attitudes and prescribing behaviour. Drug Education Project (DEP) group. *Eur. Respir. J.*, Jan 2000; 15: 25 - 29.
193. Lange P. et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:1194-1200.
194. Lebowitz M.D., Spinaci S. «The epidemiology of asthma» *European Respiratory Journal*. 1993;3:415.
195. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356(9248):2144–8.
196. Lemanske R.F., et al. Beta-2 receptor agonists in asthma: a comparison. *Journal of Asthma*. 1990;27:101-109.
197. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
198. Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996; 51: 1087–1092.
199. Liggett SB. Molecular and genetic basis of beta2-adrenergic receptor function. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug;104(2 Pt 2):S42-6.
200. Liggett SB. Beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 2):S197-201.
201. Lin R.Y., Sauter D., Newman T., et al. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma// *Ann Emerg Med*.- 1993.- Vol. 22.- # 12.- p. 1847-1853.
202. Lipworth B. Treatment of acute asthma. *Lancet*, 1997, 350 (suppl. II), 18-23.
203. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. *Respir Med* 2000; 94(suppl D): S13–S16.
204. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalaemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 1989;86:653–7.
205. Lipworth BJ. Revisiting interactions between hypoxaemia and α_2 agonists in asthma. *Thorax* 2001;56:506–507
206. Liu J, Lester P, Builder S, et al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995;34(33):10474–82.
207. Loffert D.T., Ikle D., Neison H.S. A comparison of commercial et nebulisers//*Chest*.- 1994.- #106.- p. 1788-1793.

208. Lundback B., Jenkins C., Price M.J. et al. Cost-effectiveness of salmeterol/fluticasone propionate combination product 50/250 µg twice daily and budesonide 800 µg twice daily in the treatment of adults and adolescents with asthma. *Respir Med* 2000 Jul; 94: 724-32
209. Lyseng-Williamson K.A., Plosker G.L. Inhaled Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination A Pharmacoeconomic Review of its Use in the Management of Asthma. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (13): 951-989
210. Magnus P. «Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys.» *British Medical Journal*. 1997;314:1795.
211. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand: what lessons have been learned? *Thorax* 1995;50:303-11
212. Maloney PF, Boglia JP, Mormando RM. Are clinical practice guidelines applied to asthmatics in a university-based internal medicine residents' clinic? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, February 2003 (Vol. 111, Issue 1 (Supplement 2), Pages S108-S109
213. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., et al. Nebulized Wet Aerosol Treatment in Emergency Department – Is It Essential? // *Chest*.- 1997.- # 112.- p. 1501-1505.;
214. Mannino D.M., Homa D.M., Pertowski C.A. et al. «Surveillance for asthma—United States, 1960-1995.» *Morbidity and Mortality Weekly Review*. 1998;47:1.
215. Marion R.J., Creer T.L., Reynolds R.V.C. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma // *Annals of Allergy*.- 1985.- Vol.54.- P.31-34.]
216. Martinez FD, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *New England Journal of Medicine*. 1995;332:133-138.
217. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax* 2004;59:16–20
218. Masoli M., Holt S., Weatherall M., Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2004; 23: 552–558.
219. Matriacardi PM et al. *BMJ* 1997; 314: 999-1003
220. Mazza J, Moote B, Payton K, Mazza F. Compliance with the canadian asthma guidelines in different medical practices. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, January 2002 (Vol. 109, Issue 1 (Supplement 1), Page S238
221. McFadden ER, Jr, et al. Asthma. *New England Journal of Medicine*.1992;327:1928-1937.
222. McIvor R., Pizzichini E., Turner M. et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, 924-930.
223. McPeck M., Tandon R., Smaildone G. Aerosol Delivery During Continuous Nebulization // *Chest*.- 1997.- # 111.- p. 1200-1205.
224. Michel F.B., Neukirch F., Bousquet J. «L'asthme: un problème mondial de santé publique.» *Bulletin Acad Natle Méd*, 1995;179:279.
225. Molimard M., Naline E., Zhang Y. Long- and short-acting β2 adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur Respir J* 1998; 11: 583–588.
226. Momas I. Dartiguenave C., Fauroux B. et al. «Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris.» *Pediatric Pulmonology*. 1998;26:106.
227. Moreau D, et al. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4:639-648.
228. Mosby's Drug Consult. Mosby's GenRx®, 2002, 12th ed. Версия для Internet. Web site: www.mdconsult.com
229. Murray & Nadel. Textbook of Respiratory Medicine, 3ed ed, 2000
230. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, et al. Highdose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998; 35: 647–655.
231. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 1997. Publication No. 97–4051.
232. National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Data Fact Sheet—Asthma and Allergy Statistics, 2000. Bethesda, MD: NIH Publication. www.niaid.nih.gov/factsheets/allergystat.htm (Accessed Sept. 21, 2001)
233. Nejjarri C. «Prevalence of self-reported asthma symptoms in a French elderly sample.» *Respir Med*. 1996;90:401.
234. Nelson Harold S., Weiss Scott T., Bleecker Eugene R., Yancey Steven W., Dorinsky Paul M. and the SMART Study Group. Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Chest 2006;129;15-26
235. Neukirch F. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respiratory Medicine*. 1995;89:685-692.
236. Neville R.G. et al. A cost analysis on the pattern of asthma prescribing in the UK. *European Respiratory Journal*. 1999;14:605-609.
237. Newhouse M., Chapman K., McCallum A. et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest*, 1996, 110, 595-603.
238. Newman SP, Bateman JRN, Pavia D, Clarke SW. In: Baron D, ed *Recent Advances in Aerosol Therapy*. Brussels: USB Pharmaceuticals, 1979:117-122
239. Ng Man Kwong G, et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax*. 2001;56:312-314.
240. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD005535.
241. Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults.*Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD005307.
242. Nicklas RA. Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta agonists. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:959-964.
243. Nishima S. A study on the prevalence of bronchial asthma in school children in western districts of Japan—comparison between studies in 1982 and in 1992 with the same methods and same districts. The Study Group of the Prevalence of Bronchial Asthma, the West Japan Study Group of Bronchial Asthma. *Alerugi*. 1993;42:192-204.
244. North of England evidence based guidelines development project: summary version of methods of evidence based guideline for the primary care management of asthma in adults. *BMJ*, 1996; 312: 762-766.]
245. Novartis. Drug regulatory affairs: Foradil Aerolizer 12 mcg. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_02_01-Novartis-Foradil.pdf
246. Noveck R., Haynes E., Koker P., Wang Q., Souhrada J.F., Witek, T. Bronchodilator effect of tiotropium in moderate-severe asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159(3, Part 2): A625.
247. O'Connor B.J., Towse, L.J., Barnes, P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 876-80.

248. O'Byrne P, Godard P, Pistolesi M et al. Single inhaler Therapy with budesonide/formoterol improves asthma control compared with fixed dosing with budesonide/formoterol or a higher dose of budesonide alone. Abstract presented at the 14th European Respiratory Society (ERS) Annual Congress. September 2004
249. O'Byrne PM, Barnes PJ, 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.
250. O'Donohue W. J. Guidelines for the Use of Nebulizers in the Home and at Domiciliary Sites: Report of a Consensus Conference// *Chest*.- 1996.- Vol. 109.- # 3.- p 814-821.
251. Ostrom NK. Tolerability of short-term, high-dose formoterol in healthy volunteers and patients with asthma. *Clin Ther*. 2003 Nov;25(11):2635-46.
252. Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S. et al. The arginine-16 beta 2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax*. 2006 Jun 13
253. Palmqvist M, Ibsen T, Mellén A, Lötvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:244-9
254. Paltiel AD et al. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids in adults with mild-to-moderate asthma: results from the Asthma Policy Model. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;208(1 Pt 1):39-49.
255. Pang L, Knox AJ. Synergistic inhibition by beta2-adrenoceptor agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:79-85.
256. Pannicker S, Nielsen K, Martin BC. The net cost of asthma to a US public Medicaid program [abstract no. RP2]. *Value Health* 2001 Nov-2001 31; 4: 419
257. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effect of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997; 10:2127-2138.
258. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M., Villasante C., Huang S., Lindh A., Petermann W., Aubier M., Schwabe G., Bengtsson T. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
259. Pauwels RA, Lofthahl C-G, Postma DS, O'Byrne PM, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.
260. Pearce N., Beasley R., Burgess C. et al. *Asthma epidemiology: principles and methods*. New York, NY: Oxford University Press; 1998.
261. Peck P. Half of Primary Care Doctors Don't Follow Asthma Guidelines. *Family Practice News*. December 2003 (Vol. 33, Issue 23, Page 22)
262. Pedersen, S., and O. R. Hansen. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1995. 95:29-33.
263. Pekkanen J. Defining asthma in epidemiological studies. *European Respiratory Journal*. 1999;14:951-957.
264. PhRMA, 2000. www.phrma.org
265. Picado C. «Barcelona's asthma epidemics: clinical aspects and intriguing findings.» *Thorax*, 1992;47:197.
266. Rabe K, Pizzichini E, Stallberg B et al. Single inhaler therapy with budesonide/formoterol provides superior control compared with fixed dosing with budesonide plus terbutaline as needed. Abstract presented at the 60th American Academy of Asthma, Allergy and Immunology (AAAAI) Annual Meeting. March 2004
267. Rabe K.F. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Respiratory Journal*. 2000;16:802-807.
268. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 40-47.
269. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano J, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-807.
270. Raimondi A.C., Schottlender J., Lombardi D., et. al. Treatment of Acute Severe Asthma With Inhaled Albuterol Delivered via Jet Nebulizer, Metered Dose Inhaler With Spacer, or Dry Powder// *Chest*.- 1997.- #112.- p. 24-28.
271. Reisner C., Kotch A., Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study// *Ann. Allergy Asthma Immunol*.- 1995.- Vol. 75, 1.- p. 41-47.
272. Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, et al. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J* 2005; 35: 693-698.
273. Richter K. et al. Trends in bronchial hyperresponsiveness, respiratory symptoms and lung function among adults: West and East Germany. *Respiratory Medicine*. 2000;94:668-677.
274. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma// *Chest*.- 1999.- #116.- P. 285-295.
275. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):740-6. Epub 2005 Jul 29.
276. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemby P, Ståhl E, et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort® Turbuhaler®) for the treatment of asthma. *Respir Med* 2003;97(6):702-8.
277. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *International Journal of Clinical Practice* 2002;56(6):427-33
278. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations: a meta-analysis// *Am F Emerg Med*.- 1992.- #10.- p. 301-10.
279. Salmeron S., Brochard L., Mal H., et al. Nebuliser versus intravenous salmeterol in hypercapnic acute asthma// *Am J Respir Crit Care Med*.- 1994.- #149.- p. 1466-1470
280. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM and Salpeter EE. Meta-Analysis: Effect of Long-Acting β -Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-912.
281. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al (2004). Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 20(9), 1403-1418
282. Scola A-M, Chong LK, Suvarna K. et al. Desensitisation of mast cell b2-adrenoceptor-mediated responses by salmeterol and formoterol. *British Journal of Pharmacology* (2004) 141, 163-171
283. Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet*. 1997;350(suppl II):1-27.
284. Selroos O, Lofroos AB, Pientianho A, Riska H. Comparison of terbutaline and placebo from a pressurised metered dose inhaler and a dry powder inhaler in a subgroup of patients with asthma. *Torax* 1994; 49:1228-1230
285. Serrier P, Roche N, Pello JY, Laruier JS, Mezzi K. [Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination. Results of the ALISE study] [Article in French] *Presse Med*. 2003 Mar 22;32(11):493-7.
286. Shirakawa I. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunology Today*. 2000;21:60-64.

287. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*, 20 MAY 2000; Vol 320; 1368-1379
288. Siracusa A, Marabini A, Sensi L, et al. «Prevalence of asthma and rhinitis in Perugia, Italy.» *Monaldi Archives of Chest Disease*. 1997;52:434.
289. Sly RM. «Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma.» *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. 1999;82:233.
290. Snell NJ. Adverse reactions to inhaled drugs (editorial). *Respir Med* 1990; 84:345-348.
291. Sobradillo V, et al. Estudio IBERPOC [Epidemiological Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain] en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Archivos de Bronconeumología*. 1999;35:159-166.
292. Soussi-Gounni A, et al. Role of IL-9 in the pathophysiology of allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107:575-582.
293. Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekström T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003;57:656-61
294. Steinke JW, Borish L. TH2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* 2001;2(2):66– 70.
295. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, february 2002; 109 (2):257-63
296. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, et al. «A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain.» *Archives of Diseases in Childhood*. 1993;70:174.
297. Strachan DP, Weiland SB, Ait-Khaled N, et al. «Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).» *Pediatric Allergy and Immunology*. 1997;8:161.
298. Strachan DP. «The epidemiology of childhood asthma.» *Allergy*. 1999;54:7.
299. Strachan DP. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Archives of Disease in Childhood*. 1994;70:174-178.
300. Strachan DP. *Thorax* 2000; 55 Suppl. 1: 2-10
301. Suissa S. et al. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107:937-944.
302. Suissa S., Ernst P., Boivin J.-F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 604-610.
303. Sullivan S.D. Economics of asthma and asthma treatments. *European Respiratory Review*. 1998;8:351-355.
304. Swedish Society of Chest Medicine. High doses inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma// *Eur Respir J*.- 1990.- # 3.- p. 163-170
305. Swift D.L. Aerosol characteristics and generation. In: Moren F, Dolovich MB, Newhouse MT, et al., eds. *Aerosols in medicine; principles, diagnosis and therapy*. Elsevier Science (Biomedical Division), New York, 1985; 53–76
306. Systematic Review of the Evidence Regarding Potential Complications of Inhaled Corticosteroid Use in Asthma *Chest* 2003;124:2329-2340
307. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(5):342-50.
308. Tattersfield AE, Löfdahl C-G, Postma DS et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *The Lancet* 2001; 357:257-261.
309. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, Lofdahl CG, Pauwels RA, Ullman A. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594-599.
310. Taube, C, Kanniess, F, Gronke, L, et al Reproducibility of forced inspiratory and expiratory volumes after bronchodilation in patients with COPD or asthma. *Respir Med* 2003;97:568-577
311. Terzano C, Petroianni A, Ricci A, D'Antoni L, Allegra L. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004 Nov-Dec;8(6):259-64.
312. The British Guidelines on the Management of Asthma. January 2003. www.brit-thoracic.org.uk
313. The British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl. 1)
314. Thomas M., Haughney J., Price D. Cost effectiveness of asthma management strategies [letter]. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (11): 789
315. Ungar W.J., Coyte P.C. Prospective study of the patient-level cost of asthma care in children. *Pediatr Pulmonol* 2001 Aug; 32: 101-8
316. United Nations (U.N.), Population Division, Department of Economics and Social Affairs. Sex and age quinquennial 1950-2050 (The 1998 revision), 1998.
317. Van Ganse E., Laforest L., Pietri G., et al. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. *Eur Respir J* 2002 Aug; 20: 260-7
318. van Schayck C.P., et al. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax*. 2000;55:562-565.
319. Van Veen A, Weller FR, Wierenga EA et al. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting beta2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003;16(3):153-61.
320. Venn A. et al. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *British Medical Journal*. 1998;316:1945-1946.
321. von Ehrensten O.S. et al. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 178-93
322. von Mutius E., Fritzsche C., Weiland S.K. «Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison.» *British Medical Journal*. 1992;305:1395.
323. Wang S.W., Liu X., Wiener D.J., et al. Comparison of prevalence, cost, and outcomes of a combination of salmeterol and fluticasone therapy to common asthma treatments. *Am J Manag Care* 2001 Sep; 7 (9): 913-22
324. Weissflog D. Epidemiology and costs of bronchial asthma and chronic bronchitis in Germany [abstract no. PRS17]. *Value Health* 2000 Sep-2000 31; 3: 333
325. Wilkinson J.R.W., Roberts J.A., Bradding P., Holgate S.T., Howarth P.H. Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler// *BMJ*.- 1992.- #305.- p.931-932.
326. Wu AW, Young Y, Skinner EA, et al. Quality of care and outcomes of adults with asthma treated by specialists and generalists in managed care. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2554–2560.
327. Yarborough J., Mansfield L., Ting S. Metered dose inhaler induced bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1985; 55:25-27
328. Yates D., Sussman H., Shaw M. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1170-1174.

329. Ying S, Robinson DS, Meng Q, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma: association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997;27(12):3507–16.
330. Sears MR, Pauwels RA, Campbell M, et al. Safety of formoterol turbuhaler used as reliever in asthma: relationship with age and baseline treatment including regular long-acting β -agonists (the RELIEF study). *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 38):44s
331. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182–191
332. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. REVISED 2006. The GINA reports are available on www.ginasthma.org.
333. Stolley PD. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 883-90
334. Stolley PD, Schinnar R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. *Prev Med* 1978; 7: 319-38
335. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C. Epidemiology of asthma mortality. In: Busse WW, Holgate S, editors. *Asthma and Rhinitis*. 2nd Ed. Cambridge (MA): Blackwell Scientific, 2000: 56-72
336. Crane J, Pearce N, Elatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-22
337. Grainger J, Woodman K, Pearce N, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-1987: A further case-control study. *Thorax* 1991; 105-11
338. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990; 45: 170-5
339. Pearce N, Beasley R, Crane J, et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995; 345: 41-4
340. Stephan F, Lanes, a, , Brenda Birmanna, Drusilla Raiforda and Alexander M. Walkerb. International trends in sales of inhaled fenoterol, all inhaled β -agonists, and asthma mortality, 1970–1992. *Journal of Clinical Epidemiology*. Volume 50, Issue 3, March 1997, Pages 321-328
341. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6
342. N. Pearce, R. Beasley, J. Crane et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995; Vol. 345: 41-44
343. Abramson MJ, Bailey BJ, Couper AO et al. Are Asthma Medications and Management Related to Deaths from Asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 163, # 1, p. 12-18
344. Holt S, Suder A, Weatherall M et al. Doserresponse relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1–8
345. Powell H and Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *MJA* 2003; 178: 223–225
346. 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
347. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for selfmanagement of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-99.
348. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
349. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet 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(3):309-16.
350. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
351. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
352. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
353. Joseph L Rau. The Inhalation of Drugs: Advantages and Problems. *Respir Care* 2005;50(3):367–382.
354. Dean R Hess. Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers in Aerosol Therapy. *Respir Care* 2005;50(10):1376–1383.
355. Kuna P, Peters MJ, Buhl R. Abstract presented at the ERS Congress 2006