

УДК 616.248-053.2-085.234

Е. Н. Охотникова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Проблемные вопросы «step down» терапии бронхиальной астмы у детей

Ключевые слова: бронхиальная астма, уменьшение объема контролирующей терапии, дети.

Одними из наиболее актуальных вопросов в детской астмологии до сих пор остаются вопросы оптимальной фармакотерапии, целью которой является достижение полного контроля симптомов бронхиальной астмы (БА) и профилактика ее обострений при использовании наименьшего количества медикаментов [8] с минимальными побочными эффектами лечения [20]. Для обеспечения профилактики нежелательных последствий длительной базисной фармакотерапии астмы предложен ступенчатый подход к лечению, уже в течение многих лет являющийся главным принципом долговременного контролирующего медикаментозного лечения как у взрослых, так и у детей. Он предусматривает возможность уменьшения объема противовоспалительной терапии («step down», «шаг вниз») после достижения и поддержания контроля БА. При этом рекомендуется пересматривать терапию каждые 3 месяца для решения вопроса об осторожном снижении ее на ступень вниз в зависимости от степени тяжести заболевания [7]. Применение такого подхода абсолютно оправдано, поскольку ступенчатая схема позволяет снизить риск развития последствий длительной фармакотерапии, а также существенно упростить режим лечения (однократное использование лекарственных средств в течение дня) и снизить его стоимость [10].

Однако в осуществлении самого принципа терапии «шаг вниз» огромные трудности вызывает разнообразие форм и вариантов БА у детей, обусловленных степенью тяжести течения болезни, возрастными особенностями течения, ответом на базисную терапию и многими другими факторами. Особую сложность в этом плане пред-

ставляют пациенты с тяжелой астмой, у которых объем, состав и длительность контролирующей терапии значительно варьирует.

Несмотря на то, что согласно всем ведущим согласительным документам [27] «препаратами выбора» базисной терапии при всех формах персистирующей БА рекомендуются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), в качестве альтернативного медикаментозного средства при легкой персистирующей астме уже давно используются модификаторы лейкотриенов (ЛТРА). Что касается кромонов, по данным многих исследователей [4–6] отмечена их меньшая клиническая эффективность в сравнении с ИГКС и антагонистами лейкотриенов [4]. Более того, результаты одного мета-анализа исследований эффекта длительного лечения препаратами кромоглициевой кислоты детей с БА не выявили достоверных различий между кромоном и плацебо [34], что нашло отражение во всех ведущих рекомендательных документах по БА, начиная с 2005 года [21, 27]. Препараты ксантинов, широко использовавшиеся в прошлом, в настоящее время менее популярны из-за большого количества побочных эффектов [27].

В случае достижения контроля и его поддержания у больных БА с помощью низких доз ИГКС у детей, например, с персистирующей легкой/среднетяжелой БА, возможными вариантами «шага вниз» могут быть:

- уменьшение дозы ИГКС;
- переход на лечение другими противовоспалительными препаратами – модификаторами лейкотриенов и кромоном;
- отмена базисной терапии (при легкой персистирующей БА).

Однако в вышеописанной клинической ситуации теоретически возможны следующие варианты подходов «step down» терапии:

- снижение суточной дозы ИГКС с сохранением кратности их ежедневного применения;
- уменьшение кратности ежедневного использования ИГКС (до 1 раза в сутки);
- переход на альтернирующий, прерывистый прием ИГКС, когда препарат принимается не ежедневно, а в определенные дни (через день, некоторое количество дней в неделю).

В то же время, не существует единого мнения относительно того, насколько может быть уменьшен объем терапии. Снижение дозы ИГКС на 25 % каждые 3 месяца, как это указано в рекомендациях GINA (Global Initiative for Asthma) от 2005 года, является приблизительным и не оценено в достаточном количестве рандомизированных исследований у детей. Более прогрессивным методом титрования может быть подбор минимальной поддерживающей дозы ИГКС с использованием мониторинга концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [27].

История вопроса

В 2004 году Н. А. Boushey и соавторами [11, 13] был предложен интермиттирующий режим (лечение только при обострении БА) базисной терапии ИГКС (будесонид/преднизолон) у взрослых пациентов, основанный на равной, по данным авторов, клинической эффективности периодического применения ИГКС и постоянного его использования. В это же время данное предложение нашло поддержку и у детских специалистов [12]. Некоторыми клиницистами предлагалось только временное использование интермиттирующего режима лечения ИГКС как этапа для принятия решения об их полной отмене. Другие считали отказ от базисной терапии при легкой персистирующей БА чрезвычайно опасным, поскольку он, фактически, оставлял больного на определенный период времени без лечения. В современных рекомендательных документах интермиттирующий режим как один из возможных подходов к уменьшению объема базисной терапии не нашел отражения [27].

Безусловно, необходимость подбора минимальной эффективной дозы ИГКС у детей с БА не вызывает сомнения. Однако возможные оптимальные режимы снижения объема терапии при контролируемой низкими дозами легкой и среднетяжелой БА до сих пор не отработаны и дискутируются в диапазоне от снижения на 25 % каждые 3 месяца до полной отмены базисной терапии. Недостаточно изучены критерии и режимы уменьшения кратности использования ИГКС, например, переход с двух- на однократное использование у больных с оптимальным контролем БА. Применение ИГКС 1 раз в сутки, несколько повышающее комплаенс пациентов, допускается для некоторых форм будесонида при БА [11]. В отношении возможности однократного использования флутиказона пропионата при БА данные противоречивы. Некоторыми исследованиями показана равная эффективность двух- и однократного режимов [12], в то же время, М. Е. Purucker и соавторы, анализируя

данные 9 исследований, посвященных этому вопросу, указывают на недостаточную успешность однократного режима дозирования флутиказона пропионата [31].

Редукция контролирующего лечения на этапе «step down» у многих больных вызывает неустойчивую медикаментозную ремиссию, вследствие чего приходится снова возвращать больного на прежнюю ступень или увеличивать объем терапии, или качественно менять комбинацию препаратов («step up») базисного лечения.

Недостаточная эффективность «step down» терапии БА — как у взрослых пациентов, так и у детей — представляет собой серьезную проблему в клинической практике. По данным различных авторов [14, 26, 28, 30, 32], при попытке уменьшить объем лечения у взрослых и детей с БА утрата контроля над заболеванием отмечается в 40–50 % случаев.

Причинами утраты контроля на этапе «step down» терапии БА чаще всего являются:

- наличие провоцирующих факторов:
 - невыявленные аллергены и раздражители,
 - продолжение контакта с известными аллергенами и триггерами,
 - ОРВИ;
- наличие невыявленной коморбидной (сопутствующей) патологии;
- отсутствие или неадекватная терапия известных коморбидных заболеваний;
- недостаточный объем противовоспалительной базисной терапии;
- недостаточная длительность контролирующего лечения;
- недостаточный комплаенс «step down» терапии, в том числе неправильное выполнение техники ингаляций.

Следует отметить, что к настоящему времени все еще не разработаны единые рекомендации, которые бы регламентировали процедуру проведения «step down» терапии БА. Например, в положениях консенсуса PRACTALL (Diagnosis and treatment of asthma in childhood, 2008) [17] допускается постепенное снижение поддерживающей терапии при достижении и поддержании хорошего контроля БА. В этих случаях рекомендуется поэтапно уменьшать дозу используемого пациентом ИГКС. В то же время, достоверно установлено, что контроль БА, полученный на фоне ингаляционных кортикостероидов, утрачивается, как только пациенты старшего и дошкольного возраста прекращают лечение. Новые доказательные данные опровергают болезнью-модифицирующую роль этих препаратов у детей дошкольного возраста, поскольку после отмены ИГКС симптомы и обострения БА возобновляются.

В свою очередь, в документе GINA от 2012 года [21] указано, что уменьшение объема базисной терапии возможно при достижении контроля БА через 3 и более месяцев. При монотерапии ИГКС в средних и высоких дозах следует снижать дозу препарата на 50 % каждые 3 месяца, в низких дозах — перевести больного на однократный прием ИГКС в течение дня. Если контроль БА достигнут при лечении ИГКС в сочетании с длительно

действующими β_2 -агонистами (ДДБА), возникает необходимость постепенного снижения дозы ИГКС на 50 % при продолжении ДДБА в той же дозе, а затем уменьшения ИГКС до низкой дозы и отмена ДДБА. Также можно перевести пациента на однократный прием фиксированной комбинации в сутки. Возможен и 2-й вариант: прекращение использования ДДБА на более ранней стадии и переход на монотерапию ИГКС в той же дозе, которая содержалась в фиксированной комбинации. Однако это чаще приводит к потере контроля БА. Если контроль БА достигнут при лечении ИГКС в сочетании с антагонистами лейкотриенов, показано снижение дозы ИГКС на 50 %. В дальнейшем, при условии контроля над астмой, производится отмена ИГКС с переводом больного на монотерапию антагонистами лейкотриенов. При сохранении контроля астмы в течение 1 года контролирующая терапия может быть прекращена на наименьшем ее объеме.

Несколько иной подход к «step down» терапии предложен в международном рекомендательном документе по детской астме ICON (International Consensus on Pediatric Asthma – Международный консенсус по астме у детей, 2012) [27]. Данный документ содержит результаты критического анализа рекомендательных документов, отобранных рабочим комитетом ряда ведущих в области астмы и аллергии международных организаций. Критериями для формирования данного комитета были интернациональная представленность, вес в терапевтической области и предыдущее участие в написании рекомендаций по детской астме. Члены комитета предложили для рассмотрения наиболее значимые с их точки зрения документы: Австралийские рекомендации (AAMN, 2006), рекомендации GINA (2011), GINA для детей до 5 лет (2009), Японские рекомендации по детской астме (2008), Национальные рекомендации по детской астме США (NAEPP, 2007), PRACTALL (2008), Британские рекомендации по лечению астмы (SIGN, 2011). Согласно рекомендациям ICON, если контроль БА сохраняется в течение не менее 3 месяцев, разрешено уменьшение объема лечения, которое следует проводить постепенно титрованным способом до достижения самой низкой эффективной дозы препарата. Однако при этом указывается на значительную вариабельность клинической эффективности препаратов у разных больных, что требует индивидуального подбора оптимальной дозы лекарственных средств.

В японских рекомендациях по детской астме (Japanese Guidelines for Childhood Asthma, 2011) [24] также допускается проведение «step down» терапии с учетом тяжести астмы у ребенка при сохранении контроля БА в течение не менее 3 месяцев. Если после снижения дозы контролирующих препаратов до низких доз симптомы БА отсутствуют и показатели функции легких – в пределах нормы, можно прекратить лечение, но необходимо обеспечить наблюдение за пациентом. При этом эксперты указывают на то, что в настоящее время критерии для прекращения базисной терапии отсутствуют.

Отечественный протокол оказания медицинской помощи детям с БА от 2013 года [8] допускает возможность

постепенного уменьшения интенсивности поддерживающей терапии у детей, имеющих не менее чем 3-месячный срок контроля над заболеванием. Считается, что переход к лечению по схеме более низкой ступени даст возможность определить минимальный объем терапии, необходимый для поддержания контроля астмы. При наличии контроля БА не менее 3 месяцев в детской практике рекомендуется уменьшить объем терапии. При лечении средними и высокими дозами ИГКС рекомендовано снизить их на 50 %, а при применении низких доз ИГКС – перейти на однократный режим дозирования. В случае достижения полного контроля с использованием комбинации ИГКС и ДДБА целесообразным является уменьшение дозы ИГКС на 50 % при сохранении начальной дозы ДДБА. Когда достигнута низкая доза ИГКС при сохранении полного контроля, ДДБА рекомендовано отменить. Альтернативой ДДБА может быть однократный режим применения фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА или монотерапия ИГКС в дозе, которую больной ребенок получал при комбинированном лечении. Терапия с применением контролирующих препаратов может быть прекращена, если пациент использует низкие дозы ИГКС и отмечается отсутствие симптомов в течение 1 года.

Особую сложность в проведении «step-down» терапии представляют дети первых 5 лет жизни. Это касается как начальной стадии лечения астмы в этот возрастной период (особенно у детей до 2 лет), так и возможностей осуществления снижения объема лечения и отмены терапии («step off») [29]. Последний документ посвящен анализу мнений и предложений экспертов разных стран мира, изложенных в современных рекомендациях по ведению астмы у маленьких детей (2010) [29].

Таким образом, в настоящее время еще не накоплено достаточное количество научных данных о наиболее предпочтительном режиме снижения объема противовоспалительной терапии у детей с хорошо контролируемой БА [6], а потому детальных указаний в отношении «step down» терапии БА у детей нет ни в одном согласительном документе.

Вместе с тем, результаты рандомизированных клинических исследований по оценке контроля на этапе «step down» терапии БА [23] свидетельствуют о том, что у каждого 4-го пациента с контролируемой БА, прекратившего лечение низкими дозами ИГКС, уже в течение первых 6 месяцев после их отмены развивается обострение (рис. 1). Среди детей с контролируемой астмой, продолжавших лечение низкими дозами ИГКС, риск развития обострения БА в последующие месяцы составил 16 %, в то время как среди больных, прекративших ИГКС-терапию, он достиг 38 %, т.е. был в 2,4 раза выше при прекращении лечения ИГКС. Утрата контроля астмы сопровождалась нерезким снижением показателей функции внешнего дыхания, что, все же, требовало применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) в половинном объеме по сравнению с периодом лечения ИГКС.

В 2013 году в Польше проведено проспективное 12-недельное исследование эффективности «step down»

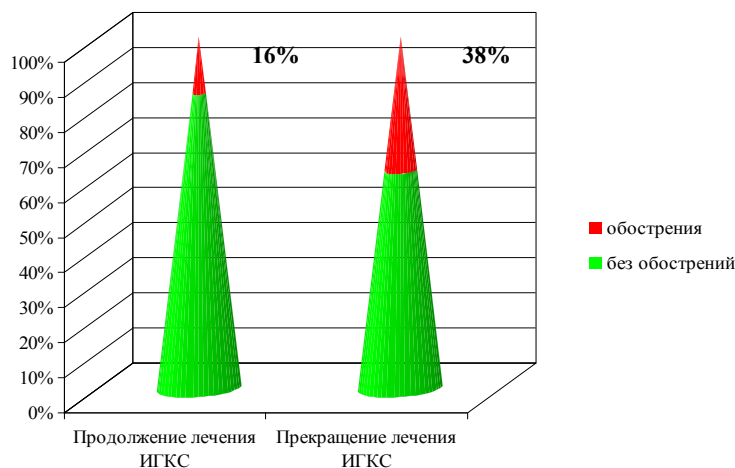


Рис. 1. Результаты рандомизированного клинического исследования по оценке контроля у детей с бронхиальной астмой на этапе «step down» терапии (США, 2011) [23]

терапии БА у 84 детей в возрасте 7–18 лет, изучавшее исходы замены низких доз ИГКС на монтелукаст [16]. Детям, больным БА, ежемесячно проводился мониторинг симптомов астмы, дневной пиковой скорости выдоха (ПСВ), фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), а также показателей функции внешнего дыхания (ФВД), эозинофилов мокроты и гиперреактивности бронхов (ГРБ) – в конце исследования. Первичной конечной точкой исследования было количество больных, выбывших из исследования в связи с обострением БА. Одиннадцать (13,1 %) детей выбыли из исследования по причине обострений. Сохранение контроля астмы на фоне приема монтелукаста было отмечено у 86,9 % больных. В сравнении с детьми, закончившими исследование, уровень эозинофилов мокроты и ГРБ у детей с обострениями БА были выше. У больных без обострений астмы все параметры, в том числе маркеры воспаления и ГРБ, к концу исследования были в норме. За неделю до выбывания из исследования по причине обострений у пациентов наблюдалось усиление симптомов БА, увеличение использования КДБА, однако не было изменений ПСВ, ОФВ₁ и количества эозинофилов. Уровень эозинофилии мокроты и ГРБ у них был выше, чем у детей, закончивших исследование, у которых эти показатели были в норме. Исследователи пришли к выводу, что контроль БА при переходе с низких доз ИГКС на монтелукаст сохраняется у большинства детей в течение 3 месяцев. Наличие эозинофилии мокроты и ГРБ перед началом «step-down» терапии является фактором риска развития обострения БА на этапе уменьшения объема контролирующего лечения.

Аналогичные результаты были получены N. Tsurikisawa и соавторами (2012) [35] в ходе наблюдения за 90 взрослыми пациентами, имевшими полный контроль над БА в течение 6 месяцев на фоне применения ИГКС + ДДБА и впоследствии переведенными на «step down». Снижение дозы ИГКС на 50 % у таких больных в 44 % случаев сопровождалось выходом заболевания из-под контроля в течение $6,4 \pm 3,6$ месяца. В этом исследовании также изучалась активность эозинофильного воспаления, оцениваемая по уровню FeNO в воздухе.

В конце исследования был проанализирован уровень эозинофильного воспаления у пациентов на момент уменьшения объема терапии. Результаты анализа показали, что у больных с обострениями БА на момент уменьшения объема лечения наблюдались высокие уровни NO, хотя клинических симптомов у них не отмечалось. У пациентов без обострений БА на момент начала «step down» терапии уровни NO были низкими. Следовательно, отсутствие клинических симптомов не свидетельствует об отсутствии активного воспаления в дыхательных путях. Уменьшение же объема противовоспалительной терапии без учета интенсивности эозинофильного воспаления приводит к потере клинического контроля БА.

Учитывая данные исследований, показавших увеличение смертности больных, лечившихся ДДБА [19], в частности сальметеролом (табл. 1), 6 февраля 2010 года Комитет по безопасности лекарств Американской администрации по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (Food and Drug Administration, FDA) запретил монотерапию ДДБА и рекомендовал прекращение их использования, как только у больного достигнут контроль астмы.

Более того, FDA представлены результаты мета-анализа исследований (табл. 2) [36], результаты которых свидетельствуют о высоком риске развития серьезных последствий длительного применения ДДБА, таких как астма-зависимая смерть, интубация и госпитализация, частота которых у детей значительно выше, чем у взрослых: риск развития серьезных случаев у подростков в 2 раза выше, чем у взрослых, а наиболее высокий риск отмечен у детей 4–11 лет (в 5,3 раза выше в сравнении со взрослыми и в 2,7 раза – в сравнении с подростками).

Однако по существующим рекомендациям предпочтение отдается уменьшению дозы ИГКС перед прекращением ДДБА. Таким образом, при принятии решения по конкретному их применению врачам приходится выбирать между рекомендациями FDA и мнением экспертов. FDA потребовала от всех производителей ДДБА проведения 5 рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследований

Таблиця 1

Результаты рандомизированного 28-недельного плацебо-контролируемого исследования (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial – SMART), 26 355 пациентов в возрасте 12 лет старше (FDA-2010) [36]

SMART пациенты	Астма-связанные летальные случаи		Риск связанной с астмой смерти (95% ДИ)	Летальные случаи на 10 000 + (95% ДИ)
	Сальметерол, n (%)	Плацебо, n (%)		
Все пациенты Сальметерол (n = 13 176) Плацебо (n = 13 179)	13 (0,10%)	3 (0,02%)	4,37 (1,25; 15,34)	8 (3,13)
Пациенты европеоидной расы Сальметерол (n = 9281) Плацебо (n = 9 361)	6 (0,07%)	1 (0,01%)	5,82 (0,70; 48,37)	6 (1,10)
Афроамериканцы Сальметерол (n = 2366) Плацебо (n = 2319)	7 (0,31%)	1 (0,04%)	7,26 (0,89; 58,94)	27 (8,46)

Таблиця 2

Результаты мета-анализа 110 исследований (60 954 пациента) (FDA, 2010) [36]

Популяции пациентов	Серьезные случаи		Различия в риске на 1000 леченных пациентов	95% ДИ
	ДДБА	без ДДБА		
Все пациенты ДДБА (n = 30 148) Без ДДБА (n = 30 806)	381	304	2,80	1,11–4,49
Пациенты 12–17 лет ДДБА (n = 3103) Без ДДБА (n = 3289)	48	30	5,57	0,21–10,92
Пациенты 4–11 лет ДДБА (n = 1626) Без ДДБА (n = 1789)	61	39	14,83	3,24–26,43

для сравнения безопасности комбинации ДДБА + ИГКС и монотерапии ИГКС. Данные исследования начались в 2011 году. Последствия длительного применения ДДБА будут оценены экспертами FDA после завершения 6-летнего мультинационального рандомизированного двойного слепого проспективного исследования, которое завершится в 2017 году [19]. Четыре из 5 запланированных исследований будут проведены у взрослых и подростков старше 12 лет с участием 11 700 пациентов в каждом (всего 46 800 пациентов). В каждом исследовании будет изучаться один из препаратов, содержащих ДДБА (ИГКС + ДДБА в фиксированной комбинации или каждый из этих медикаментов в отдельном ингаляторе). Одно исследование будет проведено у детей 4–11 лет (10 % от всех пациентов) с участием 6200 пациентов. Во всех исследованиях длительность терапии будет составлять 6 месяцев. Первичной конечной точкой исследования намечено количество серьезных последствий: астма-ассоциированной смерти, интубаций и госпитализаций. Исследование у детей будет учитывать качество жизни с конечной точкой количества дней-пропусков школы и астма-обусловленных случаев оказания неотложной помощи [15, 19].

Предварительные результаты данного исследования, проведенного у 54 детей с персистирующей БА, контролируемой фиксированной комбинацией ИГКС + ДДБА, уже опубликованы в 2012 году А. R. O’Nagan и соавторами [26]. В исследование включались дети со среднетяжелой и тяжелой БА с суммой баллов АСТ-теста (тест контроля астмы) более 20 и нормальными или близкими к норме показателями спирометрии. По достижении этих показателей следовало переключение с ИГКС + ДДБА на монотерапию ИГКС. Оценка состояния детей проводилась через 8 недель по контролю симптомов, использованию препаратов скорой помощи, включая пероральные ГКС, данным спирометрии, сумме баллов АСТ-теста и уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе. Потерей контроля считалось наличие одного из следующих показателей: использование системных ГКС вследствие обострения БА, уменьшение ОФВ₁ как минимум на 12 % и снижение АСТ меньше 20. По истечении 10,7 недель 34 (63 %) детей сохраняли контроль БА после переключения на монотерапию. У 20 (37 %) пациентов контроль БА был утрачен, что потребовало добавления в терапию ЛТРА (монтелукаста) или повышения дозы ИГКС или возврата ДДБА.

У 2 детей отмечено обострение астмы, для лечения которого использовались системные ГКС. У пациентов с потерей контроля наблюдалось достоверное снижение $ОФВ_1$ (-8 % в сравнении с -1,9 %; $p=0,03$) и АСТ (-3,2% в сравнении с -0,5%; $p=0,03$). Различия в уровнях NO в выдыхаемом воздухе у детей группы с контролем БА, так и у пациентов группы с его утратой были недостоверны и составляли $23-26 \times 10^{-9}$. В целом, у 37 % детей со среднетяжелой и тяжелой клинически контролируемой БА отмена использования ДДБА без учета маркеров эозинофильного воспаления вызвала потерю контроля за болезнью.

Следует отметить, что в 2011 году Американским торакальным обществом был принят рекомендательный документ по интерпретации и использованию уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в клинической практике. При наличии симптомов у детей при уровне оксида азота $20-35 \times 10^{-9}$ рекомендовано повышать дозу ИГКС, если же симптомов нет – продолжать прием ИГКС в той же дозе с возможностью уменьшения дозы при достижении уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе меньше 20×10^{-9} [9].

С учетом вышесказанного можно с уверенностью утверждать, что наличие клинического контроля БА не доказывает прекращения активности воспаления в дыхательных путях. В частности, при уменьшении объема противовоспалительной терапии и сохранении симптоматического лечения достигается лишь клинический контроль проявлений БА, но при этом не всегда в должной мере подавляется воспалительная реакция. Чем выше активность воспаления – тем интенсивнее процесс ремоделирования дыхательных путей в связи с персистенцией воспаления, что проявляется увеличением количества бокаловидных клеток и сосудов, гипертрофией гладкомышечных клеток бронхов, субмембранным отложением коллагена и другими нежелательными последствиями структурной перестройки бронхов, что делает прогноз БА более неблагоприятным.

В нашей клинике используются несколько подходов к «step down» терапии у детей с контролем БА в течение 3 месяцев, а чаще – намного дольше. Если в составе комбинации ИГКС + ДДБА используется высокая доза ИГКС, уменьшение объема терапии начинается со снижения дозы гормональных препаратов. Позднее отменяются ДДБА, затем и ИГКС, а пациент переводится на лечение монтелукастом натрия (Сингуляр®) (рис. 2).

При средних дозах ИГКС и комбинации ИГКС + ДДБА + монтелукаст первоначально снижается доза ИГКС, после чего производится отмена ДДБА, а в дальнейшем – и ИГКС с сохранением только монтелукаста. Если лечение изначально базируется на применении средних дозировок ИГКС и монтелукаста, «step down» терапия предусматривает постепенное уменьшение суточной дозы ИГКС вплоть до их отмены и перевод ребенка на прием монтелукаста.

В случае контролирующей терапии средними и высокими дозами ИГКС + ДДБА дозу ИГКС постепенно уменьшаем на 25–50 % каждый месяц до низких доз ИГКС. За 1 неделю до планируемой отмены ИГКС назначаем монтелукаст, а через 1–2 месяца снижаем ДДБА на 25–50 % (каждые 2 недели в случае высоких доз ДДБА) до полной отмены ДДБА и переходим на монотерапию монтелукастом. Каждый этап уменьшения дозы или отмены ИГКС и ДДБА контролируем показателями ФВД с бронхолитическим тестом. Мнение о благоприятном результате подключения к комбинации ИГКС + ДДБА модификаторов лейкотриенов на этапе «step down» терапии высказывают также L. Rogers и J. Reibman (2012) [33].

Обоснованием подключения препарата монтелукаст (Сингуляр®) на этапе «step down» терапии БА у детей явился уникальный механизм действия монтелукаста в отношении многих звеньев патогенеза астмы, что отражено в инструкции к препарату [1]. Так, благодаря высокой избирательности и химическому средству к цистеинил-лейкотриеновым рецепторам, он обуславливает их значительное блокирование в дыхательных

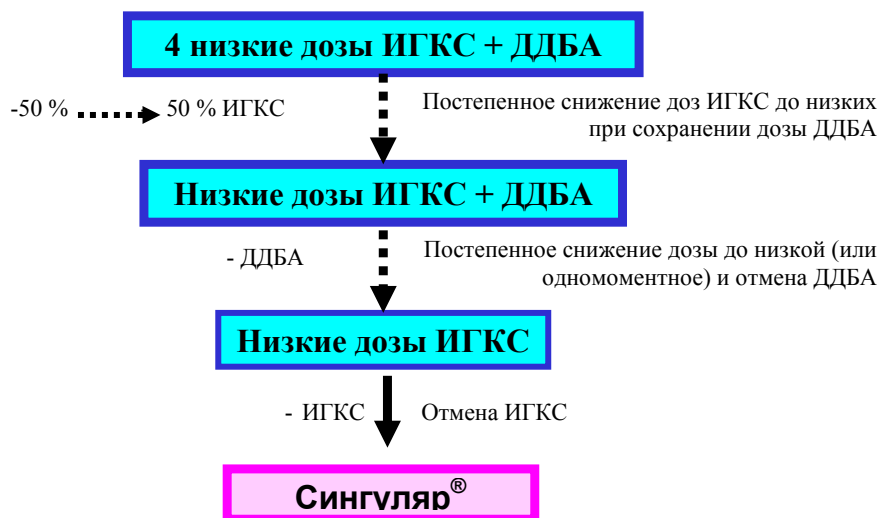


Рис. 2. Алгоритм «step down» терапии у детей с контролем БА в течение 3 месяцев и более в случае высоких доз (4 низких доз ИГКС) при комбинации ИГКС + ДДБА

путях. Даже в низкой дозе (5 мг) препарат обеспечивает выраженное снижение бронхоконстрикции, стимулированной лейкотриеном D₄. При этом его бронхолитический эффект развивается через 2 часа после перорального приема, дополняя тем самым результат действия β-агонистов (аддитивный – суммирующий эффект). Также отмечается заметное клиническое улучшение через 2 часа после приема препарата, которое сохраняется в течение 24 часов. Монтелукаст угнетает бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадии аллергической реакции, снижая ответ на антигены, уменьшает эозинофилию периферической крови и мокроты, что подтверждает его выраженное противовоспалительное действие. По данным авторов, при монотерапии монтелукастом клинический эффект и субъективное улучшение отмечалось уже на 2–3-й день приема препарата у 75 % больных, что сопровождалось статистически достоверным улучшением показателей ФВД и снижением эозинофилии назального секрета и индуцированной мокроты (через 8 недель терапии соответственно в 1,8 и 2,2 раза) [3].

Особо следует подчеркнуть, что эффективность ДДБА у детей еще остается недостаточно изученной. Эти препараты являются безусловными бронхолитиками, однако, к сожалению, не обладают противовоспалительным действием. Длительное применение как коротко-, так и длительнодействующих β₂-агонистов может привести к частичному привыканию [2], а также к нежелательным последствиям для здоровья пациентов [19]. Поэтому в качестве монотерапии препараты ДДБА, согласно GINA (2012) [21], не рекомендованы.

Сложность выбора второго контролирующего препарата заключается в предпочтении медикамента с дополнительным либо противовоспалительным, либо бронходилатирующим действием. Так, детям со сниженной функцией легких, требующим бронходилатации, логично назначить в качестве дополнения к базисной терапии ИГКС лечение ДДБА. Больным, у которых функция легких нормальна или незначительно нарушена, но имеющим симптомы гиперреактивности бронхов на физическую нагрузку, вдыхание холодного воздуха, ОРВИ или контакт с аллергеном, целесообразнее назначить в качестве такого дополнения монтелукаст [2, 22]. Кроме того, доказано, что ИГКС недостаточно влияют на синтез лейкотриенов и не могут купировать их эффекты [18].

Продолжение противовоспалительного лечения монтелукастом на этапе «step down» терапии дает возможность поддерживать стабильный контроль БА и одновременно проводить лечение аллергического ринита, а также безопасно осуществлять, при соответствующих показаниях, аллерген-специфическую иммунотерапию.

В заключение следует отметить, что продолжительность периода контролирующего лечения соответственно ступени терапии может быть индивидуальной. Длительность базисной фармакотерапии нередко зависит от благоприятного или неблагоприятного для больного сезона года, а потому может варьировать от 3 до 6 месяцев, а нередко и дольше. Как на этапе поддержания контроля БА, так и на этапе «step down» терапии

оправдано проведение мониторинга АСТ-теста, спирометрии и пикфлоуметрии. Для оценки наличия активности воспаления в дыхательных путях перспективно определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Выводы

1. Наличие клинического контроля БА (отсутствие симптомов болезни) не исключает наличие активного воспаления в дыхательных путях.
2. В случае наличия активного воспаления в дыхательных путях на момент «step down» терапии, как правило, развивается обострение БА в течение первых 3 месяцев, что свидетельствует о недостаточном подавлении воспаления за счет неадекватной длительности и/или объема противовоспалительной терапии.
3. На этапе «step down» терапии при отмене ИГКС необходимо назначение других противовоспалительных препаратов, обладающих хорошим профилем безопасности.
4. Своевременное и патогенетически обоснованное уменьшение объема терапии позволяет улучшить качество жизни и прогноз БА у детей.

Литература

1. Інструкція для медичного застосування препарату Сингуляр® (Singulair), реєстраційне посвідчення № UA / 10208/01/01 згідно з Наказом МОЗ України від 30.12.2009 р. № 1075, з внесенням змін за Наказом МОЗ України від 13.09.2012 р. № 715.
2. Недельская, С. Н. Место антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей [Текст] / С. Н. Недельская, О. П. Пахольчук, Е. В. Раскина // Астма та алергія. – 2011. – № 1. – С. 58–61.
3. Охотнікова, О. М. Ефективність застосування антилейкотриєнового препарату – монтелукаста натрію як засобу базисної терапії бронхіальної астми у дітей [Текст] / О. М. Охотнікова // Астма та алергія. – 2007. – № 1–2. – С. 20–26.
4. Петров, В. И. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей: step up или step down? [Текст] / В. И. Петров, И. В. Смоленов, О. А. Аликова [и др.] // Пульмонология. – 2000. – № 2. – С. 62–70.
5. Петров, В. И. Сравнительная эффективность различных вариантов терапии step down у детей 3–6 лет с бронхиальной астмой, получающих терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [Текст] / В. И. Петров, Н. В. Малюжинская, Е. Ю. Блинкова и др. // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – № 1 (45). – С. 17–19.
6. Терещенко, С. Ю. Эффективность различных режимов поддерживающей противовоспалительной терапии при легком/среднетяжелом течении бронхиальной астмы у детей. Результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования КАДЕТ (контролируемая астма у детей) [Текст] / С. Ю. Терещенко, Н. А. Смирнов, С. В. Бычковская и др. // Аллергология. – 2006. – № 2. – С. 13–23.
7. Терещенко, С. Ю. Контролируемая астма у детей: какую схему уменьшения объема базисной терапии предпочесть? [Текст] / С. Ю. Терещенко, С. В. Бычковская, Н. А. Ильенкова // Сибирское мед. обозрение. – 2010. – № 3. – С. 74–84.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України від 8.10.2013 р. № 868. – 54 с.
9. An official ATS clinical practice guideline interpretation of exhaled nitric oxide levels (feno) for clinical applications [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2011. – Vol. 184, № 1 (Sep). – P. 602–615.
10. Bacharier, L. B. Step-down therapy in Asthma: A focus on treatment options for patients receiving inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists combination therapy [Text] / L. B. Bacharier // Allergy Asthma Proc. – 2012. – № 33. – P. 13–18.

11. *Bateman, E. D.* Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study [Text] / E. D. Bateman, H. A. Boushey, J. Bousquet et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 170, № 8. – P. 836–844.
12. *Berti, I.* Treatment of Mild Asthma [Електронний ресурс. Режим доступу – DOI: 10.1056/NEJM200507283530423] / I. Berti, G. Longo, S. Visintin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 4. – P. 424–427.
13. *Boushey, H. A.* Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma [Text] / H. A. Boushey, C. A. Sorkness, T. S. King [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 15. – P. 1519–1528.
14. *Checkley, W.* New insights into the treatment of persistent asthma [Електронний ресурс. Режим доступу - doi:10.1016/S0140-6736(10)62313-6.] / W. Checkley // *Lancet.* – 2011, 19 February. – P. 614–616.
15. *Chowdhury, B. A.* Assessing the Safety of Adding LABAs to Inhaled Corticosteroids for Treating Asthma [Text] / B. A. Chowdhury, S. M. Seymour, M. S. Levenson // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 361, № 26. – P. 2473–2475.
16. *Ciolkowski, J.* Evaluation of step-down therapy from an inhaled steroid to montelukast in childhood asthma [Електронний ресурс. – Режим доступу: doi: 10.1016/j.allergol.2013.01.005.] / J. Ciolkowski, H. Mazurek, B. Stasiowska // *Allergol. Immunopathol (Madr).* – 2013, May, 16. pii: S0301-0546(13)00053-0.
17. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report [Text] // Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – P. 5–34.
18. *Fal, A. M. A.* Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment [Article in Polish] [Text] / A. M. Fal, A. Kopeć // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 68–73.
19. *FDA Drug Safety* Communication: FDA requires post-marketing safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>.
20. *GINA update 2009* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ginaasthma.org>.
21. *GINA-Report-2012* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ginaasthma.org>.
22. *Lipworth, B. J.* Second-line controller therapy for persistent asthma uncontrolled on inhaled corticosteroids: the step 3 dilemma [Text] / B. J. Lipworth, C. M. Jackson [Text] // *Drugs.* – 2002. – Vol. 62, № 16. – P. 2315–2332.
23. *Martinez, F. D.* Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial [Електронний ресурс. – Режим доступу – doi:10.1016/S0140-6736(10)62145-9.] / F. D. Martinez, V. M. Chinchilli, W. J. Morgan et al. // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 650–657.
24. *Nishimuta, T.* Japanese Guideline for Childhood Asthma [Електронний ресурс. – Режим доступу - doi:10.2332/allergolint.11-RAI-0328] / T. Nishimuta, N. Kondo, Y. Namasaki [et al.] // *Allergology International.* – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 147–169.
25. *Obase, Y.* Step-down of budesonide/formoterol in early stages of asthma treatment leads to insufficient anti-inflammatory effect / Y. Obase, M. Ikeda, K. Kurose, M. Abe [et al.]. – [Електронний ресурс. – Режим доступу – doi:10.3109/02770903.2013.795588] // *J. of Asthma.* – 2013. – Vol. 50, № 7 (September). – P. 718–721.
26. *O'Hagan, A. R.* Loss of Asthma Control in Pediatric Patients after Discontinuation of Long-Acting Beta-Agonists [Електронний ресурс. – Режим доступу – doi: 10.1155/2012/894063] / A. R. O'Hagan, R. Morton, N. Eid // *Pulmonary Medicine.* – 2012. – Vol. 2012, Article ID 894063. – 6 p.
27. *Papadopoulos, N. G.* et al. ICON pediatric asthma [Text] // *Allergy.* – 2012. – № 67. – P. 976–997.
28. *Papí, A.* Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial [Електронний ресурс. Режим доступу – <http://respiratory-research.com/content/13/1/54>] / A. Papí, G. Nicolini, N. Crimi et al. // *Respiratory Research.* – 2012. – P. 13–54.
29. *Potter, P. C.* Current guidelines for the management of asthma in young children [Електронний ресурс. – Режим доступу - doi: 10.4168/aaair.2010.2.1.1] / P. C. Potter // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2010. – № 2 (1), January. – P. 1–13.
30. *Price, D.* Effect of Inhaled Corticosteroid Therapy Step-Down and Dosing Regimen on Measures of Asthma Control [Text] / D. Price, A. Chisholm, E. V. Hillyer [et al.] // *J. Aller. Ther.* – 2013. – № 4. – P. 126.
31. *Purucker, M. E.* Inhaled fluticasone propionate by diskus in the treatment of asthma: a comparison of the efficacy of the same nominal dose given either once or twice a day [Text] / M. E. Purucker, C. J. Rosebraugh, F. Zhou, F. [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 4. – P. 1584–1593.
32. *Rank, M. A.* The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / M. A. Rank, J. B. Hagan, M. A. Park [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013, March. – Vol. 131, № 3. – P. 724–729.
33. *Rogers, L.* Stepping down asthma treatment: how and when? [Електронний ресурс. – Режим доступу – doi: 10.1097/MCP.0b013e32834db017] / L. Rogers, J. Reibman // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 70–75.
34. *Tashe, M. J.* Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review [Text] / M. J. Tashe, J. H. Uijen, R. M. Bernsen [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 913–920.
35. *Tsurikisawa, N.* Markers for Step-Down of Inhaled Corticosteroids Therapy in Adult Asthmatics [Text] / N. Tsurikisawa, C. Oshikata, N. Tsubarai et al. // *Allergol. International.* – 2012. – № 3, Vol. 61. – P. 419–429.
36. Електронний ресурс: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ «STEP DOWN» ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

О. М. Охотнікова

Резюме

Одними з актуальних питань фармакотерапії бронхіальної астми у дітей є питання зменшення об'єму («step down») базисного (контролюючого) лікування, критерії та конкретні режими якого в наш час ще не розроблено, а тому провідні узгоджувальні документи містять лише загальні, орієнтовні рекомендації. Складність даної проблеми полягає в розмаїтті клінічних фенотипів астми в дитячому віці, а також в обмеженій можливості та небезпеці тривалого використання пролонгованих β_2 -агоністів як монотерапії. У статті представлено аналіз результатів низки останніх клінічних досліджень, які стосуються ефективності збереження контролю астми на етапі «step down» терапії, з'ясуванню причин втрати контролю, пошуку шляхів і механізмів її проведення. Наведено докази недоцільності зменшення об'єму базової терапії за рахунок відміни протизапальних препаратів, зокрема інгаляційних кортикостероїдів, припинення використання яких зумовлює розвиток загострень астми вже у перші 6 місяців у 40–50 % хворих. Показана доцільність проведення моніторингу показників функції легень та рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі при прийнятті рішення про чергове зниження об'єму контролюючої терапії. Обґрунтовано перспективність застосування модифікаторів лейкотрієнів у забезпеченні або посиленні протизапального лікування для збереження контролю. Представлено власні погляди і досвід автора щодо проведення «step down» терапії в різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: бронхіальна астма, зменшення об'єму контролюючої терапії, діти.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2014, №1

О. М. Охотнікова

професор, завідувач кафедри педіатрії №1

Національна медична академія последипломної освіти

ім. П. Л. Шупика

04112, Україна, г. Київ, вул. Дорогожичська, 9

роб. тел.: 044-236-21-97, факс: 044-238-77-11

e-mail: kaf-ped1@mail.ru

**PROBLEMATIC ISSUES OF STEP-DOWN THERAPY
OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**
E. N. Okhotnikova

Summary

One of the pressing issues of pharmacotherapy of bronchial asthma in children is the issue of reducing («step-down») basic (controlling) therapy, as its criteria and specific conditions are not currently developed yet. Therefore the main supportive documents contain only general guidelines and recommendations. The complication of the issue lies in variety of clinical phenotypes of asthma in infancy as well as in limited opportunities and danger of prolonged use of prolonged β_2 -agonists as monotherapy. The article presents the analysis of number of recent clinical studies relating to the efficiency of maintenance of asthma control on the stage of «step-down» therapy, identification of the causes of loss of control, the finding of the ways and mechanisms of its performance. It was proved that reduction of basic therapy by withdrawing anti-inflammatory drugs, inhalation corticosteroids in particular, is not appropriate. Discontinuation of the latter leads to asthma acute attacks development in the first 6 months in 40–50 % of patients. It is suggested to monitor indicators of respiratory function and levels of nitric oxide in exhaled air which is very rational in making decision about the next controlling therapy decline. The prospects of leukotriene modifiers use in providing

or enhancing anti-inflammatory therapy to maintain control are affirmed. The author's personal opinions and experience of performing «step-down» therapy in various clinical situations are presented.

Key words: bronchial asthma, decrease of controlling therapy, children.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2014, 1
E. N. Okhotnikova, professor
National academy of Post-graduate Education
named after P. L. Shupik
04112, Kyiv, Ukraine, 9, Dorogozhitska street
e-mail: kaf-ped1@mail.ru

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам.

Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.

RESP-1110884-0000
