

**«Молчаливый соперник»:
фармакологическая коррекция
патологии малых дыхательных путей
при астме
(фокус на циклесонид)**

Ю.Г. Белоцерковская, А.И. Синопальников,
А.Г. Романовских, И.П. Смирнов

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования

© Коллектив авторов, 2023

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.00-00>**«Молчаливый соперник»: фармакологическая коррекция патологии малых дыхательных путей при астме (фокус на циклесонид)**Ю.Г. Белоцерковская, А.И. Синопальников, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия**“Silent rival”: pharmacological correction of the pathology of small airways in asthma (focus on ciclesonide)**Yu.G. Belotserkovskaya, A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh, I.P. Smirnov
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

В реальной клинической практике контролируемое течение бронхиальной астмы (БА) констатируется едва ли у половины пациентов. Плохо контролируемая БА снижает качество жизни и влияет на различные аспекты человеческой жизни, а также увеличивает риск обострений заболевания и госпитализаций. Причины недостаточного контроля БА могут быть связаны с пациентом, оказанием медицинской помощи и терапией БА. Патология малых дыхательных путей (МДП) может коррелировать со специфическими клиническими особенностями и более низким уровнем контроля над заболеванием. Данные новых исследований показали, что симптомы, вызванные физической нагрузкой, избыточная масса тела/ожирение, ночные симптомы, старший возраст, курение, T2-тип воспаления и выраженная гиперреактивность бронхов служат сильным независимым предиктором вовлечения МДП у пациентов с БА. В статье описываются современные, наиболее информативные методы оценки дисфункции МДП. К ним относятся спирометрия, форсированная импульсная осциллометрия, тест вымывания азота при одиночном вдохе или множественном дыхании, бодиплетизмография, компьютерная томография высокого разрешения, оценка оксида азота в выдыхаемом воздухе и др. В целом, как показывают различные исследования, распространенность вовлечения МДП у пациентов с БА составляет около 50–60%. Значительный вклад МДП в патофизиологические механизмы бронхиальной обструкции и клинические проявления БА делают дистальные отделы бронхиального дерева обоснованной мишенью для фармакологического воздействия. Новое поколение ингаляторов, генерирующих лекарственный аэрозоль с экстрамелкими частицами (с масс-медианным аэродинамическим размером частиц менее 2 мкм) с меньшей скоростью и большей продолжительностью распыления, обеспечивает более высокие показатели легочной депозиции и более эффективное проникновение аэрозоля в МДП. В статье представлены данные об эффективности, некоторых клинических преимуществах, безопасности экстрамелкодисперсных форм ингаляционных глюкокортикостероидов (таких, как циклесонид) в лечении пациентов с БА, в т.ч. при развитии нетяжелых обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, фармакотерапия бронхиальной астмы, экстрамелкодисперсный аэрозоль, циклесонид, Асмалиб® Эйр

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. «Молчаливый соперник»: фармакологическая коррекция патологии малых дыхательных путей при астме (фокус на циклесонид). Фарматека. 2023;30(1-2): . doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.00-00

In real clinical practice, a controlled course of bronchial asthma (BA) is observed in hardly half of patients. Poorly controlled asthma reduces the quality of life and affects various aspects of human life, as well as increases the risk of disease exacerbations and hospitalizations. Reasons for poor asthma control may be related to the patient, medical care and asthma therapy. Small airway pathology may correlate with specific clinical features and poor disease control. Evidence from new studies suggests that exercise-induced symptoms, overweight/obesity, nocturnal symptoms, older age, smoking, T2 inflammation, and severe bronchial hyperresponsiveness are strong independent predictors of involvement of small airways in patients with asthma. The article describes the modern, most informative methods for assessing small airways dysfunction. These include spirometry, forced pulse oscillometry, single-breath or multiple-breath nitrogen washout test, body plethysmography, high-resolution computed tomography, exhaled nitric oxide assessment, and others. In general, as various studies show, the prevalence of small airways involvement in patients with BA is about 50–60%. The significant contribution of small airways to the pathophysiological mechanisms of bronchial obstruction and the clinical manifestations of asthma make the distal bronchial tree a reasonable target for pharmacological intervention. A new generation of inhalers that generate an extrafine particle drug aerosol (with a mass median aerodynamic particle size of less than 2 μm) at a slower nebulization rate and longer duration provides higher lung deposition rates and more efficient penetration of the aerosol into the small airways. The article presents data on the efficacy, some clinical benefits, safety of extrafine forms of inhaled glucocorticosteroids (such as ciclesonide) in the treatment of patients with asthma, including with the development of mild exacerbations.

Keywords: bronchial asthma, small airways, pharmacotherapy of bronchial asthma, extrafine aerosol, ciclesonide, Asmalib® Air

For citations: Belotserkovskaya Yu.G., Sinopalnikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. «Silent rival»: pharmacological correction of the pathology of small airways in asthma (focus on ciclesonide). Farmateka. 2023;30(1-2): . (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.00-00

Введение

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным во всем мире неинфекционным заболеванием с серьезными последствиями для общественного здоровья, характеризуется высокой заболеваемостью в любом возрасте и значительной смертностью при тяжелом течении. Воспаление и сужение просвета дыхательных путей, в т.ч. малых дыхательных путей (МДП), вызывают характерные симптомы БА, в т.ч. кашель, свистящее дыхание, одышку и стеснение в грудной клетке. По оценкам экспертов, в 2019 г. БА выявлялась у 262 млн человек и стала причиной 455 тыс. смертей [1–3]. Как известно, невозможно полностью вылечить БА, однако правильное лечение с помощью ингаляционных лекарственных средств помогает контролировать симптомы и предотвращать обострения заболевания у большинства больных, а также позволяет людям с БА вести активную полноценную жизнь.

К сожалению, в реальной клинической практике не все так благополучно и контролируемое течение БА констатируется едва ли не у половины пациентов. Согласно результатам исследований, проведенных в различных европейских странах, у 45% их участников БА не контролировалась. На этом фоне обострения были весьма частым явлением: 44% респондентов сообщали,

что использовали короткие курсы пероральных глюкокортикостероидов в течение предыдущих 12 месяцев, 24% посещали отделение неотложной помощи и 12% были госпитализированы [4]. В России, по данным многоцентрового исследования НИКА, в целом (при заболевании любой степени тяжести) контролируемая БА отмечалась у 23 % больных, частичный контроль и неконтролируемое течение заболевания – у 35 и 42 % соответственно [5]. Несмотря на совершенствование подходов к лечению, спустя 10 лет в нашей стране не произошло увеличения доли контролируемой БА: по результатам оценки контроля над БА с использованием валидизированных опросников показано, что среди участников исследования преобладали больные с неконтролируемой БА – 56 %. Контролируемая и частично контролируемая БА диагностирована у 21 и 19% соответственно. Еще у 4% больных отмечалась тяжелая неконтролируемая БА [6]. При этом неконтролируемое течение ассоциировалось не только с тяжелыми формами заболевания, но и с БА легкого течения [7].

Плохо контролируемая БА снижает качество жизни и влияет на различные аспекты человеческой жизни, такие как повседневная активность, сон, профессиональная деятельность, психические функции, сексуальная активность [8, 9]. Другой негативной

стороной низкого контроля над заболеванием является увеличение риска обострений, количества обращений за неотложной помощью и госпитализаций [10–12].

Причины недостаточного контроля БА можно разделить на несколько категорий: связанные с пациентом, оказанием медицинской помощи и терапией БА (табл. 1). Наиболее значимыми факторами со стороны пациента можно назвать ожирение, курение табака, недостаточное использование поддерживающей терапии БА, неспособность правильно использовать ингаляторы, недооценка симптомов БА [13–15].

К сожалению, серьезной проблемой по-прежнему остается недооценка степени выраженности бронхиального воспаления, даже у пациентов с легкой персистирующей или интермиттирующей БА. В исследовании непрелеченных подростков с легкой интермиттирующей БА подтверждено наличие воспалительных изменений в дыхательных путях и показана обоснованность раннего назначения ИГКС этой группе пациентов для улучшения контроля и снижения частоты обострений БА [17].

Значительный вклад МДП в патофизиологические механизмы бронхиальной обструкции и клинические проявления БА вносят дистальные отделы бронхиального дерева обоснованной

Таблица 1. Факторы, снижающие уровень контроля бронхиальной астмы [16]

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные с оказанием медицинской помощи	Факторы, связанные с терапией
Недостаточная приверженность лечению: - неосознанная (забывает вовремя принять препарат) - осознанная (прекращает принимать препарат при улучшении симптомов)	Недооценка степени тяжести БА	Парадокс КДБА: терапия частых симптомов только с помощью КДБА, что может способствовать усилению воспаления
Боязнь НЭ при приеме ИГКС	Недостаточное следование актуальным клиническим рекомендациям	
Ошибки при использовании ингаляционного устройства	Отсутствие оценки контроля БА или обучения пользованию ингаляционным устройством и техники ингаляции	
Неправильная оценка симптомов БА	Неправильное или недостаточное лечение – для каждого конкретного пациента необходимо подобрать правильную дозу нужного препарата в правильном ингаляторе	
Недооценка развития ухудшения/обострения БА		
Недостаточное следование плану самоконтроля		
Неправильная корректировка терапии при развитии обострения (увеличение дозы КДБА вместо увеличения дозы ИГКС)		
Курение		

Примечание. БА – бронхиальная астма, НЭ – нежелательные эффекты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДБА – короткодействующие бета-агонисты.

мишенью для фармакологического воздействия [18–20].

Оценка малых дыхательных путей

Изучению роли МДП началось в 1915 г. с работ F. Rohrer, который, проводя патологоанатомическое исследование спавшихся легких, предположил, что МДП вносят основной вклад в сопротивление дыхательных путей [21, 22]. Впрочем, это заключение оказалось ошибочным, поскольку F. Rohrer в своих аэродинамических расчетах не учел, что в воздушных легких общая площадь поперечного сечения проводящих дыхательных путей увеличивается экспоненциально по мере приближения к газообменной поверхности, и эти данные были уточнены E.R. Weibel только в 1963 г. [23]. В 1965 г. M. Green впервые рассчитал сопротивление дыхательных путей, объединив 2 важнейшие концепции, описывающие патофизиологию легких (уравнение Hagen-Poiseuille* и количественные морфометрические исследования E.R. Weibel) и продемонстрировал, что МДП составляют <10% от общего сопротивления дыхательных путей [24]. Вскоре после этого, в 1967 г., непосредственно измеряя сопротивление в дыхательных путях диаметром <2 мм (МДП) с помощью ретроград-

ного катетера, P.T. Macklem и J. Mead подтвердили расчеты M. Green и продемонстрировали, как МДП обеспечивают очень низкое сопротивление в здоровых легких [25]. В 1968 г. термин «малые дыхательные пути» прозвучал в оригинальной статье J.C. Hogg et al., в которой описывались обструкция и высокое сопротивление МДП у пациентов с эмфиземой [26]. Исследования последующих десятилетий экспериментально подтвердили, что у здоровых людей дыхательные пути диаметром <2 мм (МДП) имеют очень низкое сопротивление, тогда как сопротивление значительно увеличивается при бронхиальной обструкции, в т.ч. у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При этом различные авторы заключили, что высокое сопротивление может быть вызвано как сужением просвета, так и деформацией дыхательных путей в сочетании с признаками хронического воспаления, фиброза, закупорки бронхиальной слизи [27].

Согласно актуальным принципам Глобальной инициативы по лечению БА (GINA), спирометрия остается методом выбора при оценке функции внешнего дыхания [2]. Однако обычная спирометрия отражает главным образом факт бронхиальной обструкции, ее вариабельность и обратимость. Вклад

МДП при оценке параметров форсированного выдоха можно попытаться описать значением МОС 25–75% (мгновенная объемная скорость после выдоха 25–75% форсированной жизненной емкости легких), однако лишь до определенной степени в связи с низкой воспроизводимостью и большой вариабельностью этого показателя [28]. При бодиплетизмографии также косвенным образом определяется основной маркер патологии МДП – «воздушная ловушка», т.е. сужение и преждевременное закрытие дистальных дыхательных путей, задержка воздуха в альвеолах. Функциональным показателем, отражающим описанные процессы, может служить остаточный объем легких (ООЛ). T. Ueda et al. выявили корреляцию ООЛ с уровнем сопротивления МДП (при использовании эндобронхиальной катетеризации) и с выраженностью феномена «воздушной ловушки» (при проведении компьютерной томографии высокого разрешения). Исследователи представили повышение ООЛ и даже в большей степени отношение ООЛ к общей емкости легких (ОЕЛ) выше нормальных значений как надежный суррогатный показатель «воздушной ловушки» [29].

За последние годы разработаны более информативные тесты, кото-

Таблица 2. Доступные методы оценки состояния дыхательных путей различного диаметра [37]

Метод оценки	Малые дыхательные пути	Крупные дыхательные пути
Спирометрия	МОС25-75%, ФЖЕЛ, ФЖЕЛ/ЖЕЛ	ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ
Форсированная импульсная осциллометрия	R5–R20, X5, deltaX5, AX, Fres	R20
Тест вымывания азота при одиночном вдохе или множественном дыхании	Наклон фазы III, CV, CC, Sacin, Scond, LCI	
Бодиплетизмография	ООЛ, ООЛ/ОЕЛ	
Компьютерная томография высокого разрешения	«Воздушные ловушки», утолщение стенок бронхов	Утолщение стенок бронхов
Радиоизотопная диагностика (сцинтиграфия, ПЭТ)	Регионарные нарушения вентиляции	
МРТ	Невентилируемые участки	
NO во выдыхаемом воздухе	Альвеолярная фракция NO	
Бронхоскопия	Трансбронхиальная биопсия, БАЛ	Эндобронхиальная биопсия
Исследование индуцированной мокроты	Поздняя фракция	Ранняя фракция

Примечание. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЖЕЛ – медленная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС25-75% - мгновенная объемная скорость после выдоха 25–75% ФЖЕЛ, AX – площадь реактанса, Fres - резонансная частота, X5 – дистальный реактанс при частоте осцилляций 5 Гц, deltaX5 – разница между должным и полученным значением X5, R5–R20 Гц – бронхиальное сопротивление (разница между общим сопротивлением дыхательных путей (R5Гц) и сопротивлением проксимальных дыхательных путей (R 20Гц), LCI – индекс легочного клиренса, CV – объем закрытия, CC – емкость закрытия, Scond и Sacin – показатели вентиляционной неоднородности в проводящих и респираторных зонах соответственно; NO – оксид азота; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

* $R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$ – показывает, что сопротивление обратно пропорционально радиусу, таким образом, 2-кратное сужение просвета МДП увеличивает резистентность в 16 раз.

рые могут лучше оценить дисфункцию МДП. В настоящее время эти методы постепенно внедряются в рутинную клиническую практику (табл. 2). Форсированная импульсная осциллография (ИО) – метод, который выявляет нарушения проходимости дыхательных путей на основе измерения различных видов бронхиального сопротивления. ИО позволяет проводить отдельную оценку периферических и проксимальных дыхательных путей и, по-видимому, является достаточно чувствительным инструментом скрининга для раннего выявления обструкции дыхательных путей [30]. Наиболее информативные в отношении периферических дыхательных путей и коррелирующие с ОФВ₁ показатели ИО – резонансная частота (Fres), дистальный реактанс на 5 Гц (X5), а также бронхиальное сопротивление R5–R20 Гц (разница между общим сопротивлением дыхательных путей [R5 Гц] и сопротивлением проксимальных дыхательных путей [R20 Гц]). Поскольку у здоровых людей сопротивление МДП незначительно, показатель бронхиального сопротивления R5–R20 Гц невелик. При БА эта разница существенно возрастает, что дает возможность выявлять обструкцию МДП даже на ранних стадиях заболевания. При неконтролируемой БА значение обструкции МДП показано в исследовании S. Yixin et al. Резонансная частота и уровень бронхиального сопротивления R5–R20 Гц до приема бронходилататора короткого действия были достоверно выше в группе детей с неконтролируемой БА при сравнении с контролируемой БА и группой здоровых детей. При этом сопротивление проксимальных дыхательных путей (R20 Гц) существенно не различалось в различных группах [31].

Оценка оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (FENO) служит важным маркером эозинофильного воспаления дыхательных путей и используется в клинической практике при наблюдении за пациентами с БА. Отдельная фракция NO, высвобождаемая из эпителиальных клеток дистальных дыхательных путей и альвеолоцитов II типа, отражает состояние

МДП. Исследования с использованием методов, позволяющих выделить альвеолярную фракцию NO, показали более высокий уровень этого маркера у пациентов с ночными симптомами БА, а также у пациентов с тяжелой БА [32, 33]. Однако FENO и альвеолярная фракция NO могут повышаться и у пациентов с ХОБЛ независимо от статуса курения и тяжести заболевания [34, 35], а уровень показателя выше 20 ppb может быть связан с более высоким риском обострения [36].

Еще одним неинвазивным методом диагностики поражения МДП является тест вымывания азота при одиночном вдохе кислорода или множественном дыхании. Вентиляционная неравномерность и задержка воздуха в альвеолах в тесте вымывания азота при одиночном вдохе кислорода отражаются во время III и IV фаз кривой вымывания азота, в т.ч. по наклону кривой III фазы. «Воздушная ловушка» характеризуется двумя показателями: объемом закрытия и емкостью закрытия. При множественном дыхании в каждом дыхательном цикле анализируется кривая вымывания азота, по которой рассчитывается угол наклона III фазы, а также строится кривая, по которой можно оценить распределение вентиляции в проводящей (Scnd) и респираторной зонах (Sacin).

Работы последних лет показывают, что увеличение емкости закрытия может коррелировать с тяжестью течения БА. A. Bourdin et al. сравнили результаты теста вымывания азота у больных БА различной степени тяжести (в т.ч. с нормальными спирометрическими показателями) и здоровых волонтеров. Результаты показали, что поражение МДП коррелирует с такими клиническими характеристиками БА, как уровень контроля и частота обострений [38]. В другом исследовании S. Battaglia et al. продемонстрировали взаимосвязь значений емкости закрытия и маркера воспаления в дыхательных путях – NO в выдыхаемом воздухе [39]. Уровень NO в выдыхаемом воздухе увеличивается даже при интермиттирующем течении БА. Отдельная фракция NO, освобождаемая из эпителиальных клеток дис-

тальных дыхательных путей и альвеолоцитов II типа, отражает состояние МДП. Исследования с использованием методов, позволяющих выделять альвеолярную фракцию NO, показали более высокий уровень этого маркера у пациентов с ночными симптомами БА, а также у пациентов с тяжелой БА [40, 41].

Компьютерная томография (КТ) стала весьма полезным инструментом для неинвазивной оценки заболеваний МДП у пациентов с ХОБЛ и тяжелой БА. Кардинальным КТ-признаком заболевания МДП при БА является наличие «воздушных ловушек», которые визуализируются на экспираторных КТ как уменьшенные в объеме участки пониженной плотности [42–44]. «Воздушные ловушки» отражают задержку воздуха в альвеолах, связанную с обструкцией и/или ремоделированием МДП [45, 46]. Количественная оценка «воздушных ловушек» может предоставлять дополнительную информацию об эффективности ингаляционной терапии, достигающей МДП, дисфункцию которых не удается зафиксировать функциональными тестами [47]. Недавнее исследование A. Busacker et al. показало, что, используя оценку МДП с помощью КТ, можно выявить пациентов с высоким риском тяжелого течения БА. Так, распространенность «воздушных ловушек» коррелировала с частотой посещений отделений интенсивной терапии, госпитализаций по поводу БА и риском проведения искусственной вентиляции легких при тяжелых обострениях БА [48]. Новые возможности КТ высокого разрешения позволяют проводить прямую оценку ремоделирования МДП: компьютерный трехмерный анализ структуры дыхательных путей позволяет более точно измерять стенки дистальных дыхательных путей, что может иметь высокую корреляцию с параметрами ограничения воздушного потока у пациентов с БА [49]. Необходимо подчеркнуть, что регулярная оценка патологии МДП с помощью КТ в настоящее время не является частью рутинной клинической практики ведения пациентов с БА.

Нельзя не отметить, что «золото-

Рис. 1. Частота вовлечения МДП в воспалительный процесс при БА при использовании различных методов оценки, %



Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; FEF 25–75% – мгновенная объемная скорость после выдоха 25–75% ФЖЕЛ; ОО – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; AX – площадь реактанта, X5 – дистальный реактанс при частоте осцилляций 5 Гц, R20 – сопротивление проксимальных дыхательных путей; R5–R20 Гц – бронхиальное сопротивление (разница между общим сопротивлением дыхательных путей (R5 Гц) и сопротивлением проксимальных дыхательных путей (R20 Гц), Scond и Sacin – показатели вентиляционной неоднородности в проводящих и респираторных зонах соответственно в тесте с тесте вымывания азота при множественном дыхании [51].

го» стандарта в диагностике изменений МДП на сегодняшний день не существует. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение результатов комбинированной оценки с использованием различных неинвазивных методов для раннего выявления патологии периферических дыхательных путей [50].

Распространенность патологии малых дыхательных путей при бронхиальной астме

В целом, как показывают различные исследования, распространенность вовлечения МДП у пациентов с БА составляет около 50–60% [51–54]. При этом вовлечение МДП происходит независимо от тяжести течения БА, как показано на основании результатов ИО в когорте из 400 пациентов, находившихся на различных ступенях терапии, согласно GINA: патология МДП выявлена у 58,3% пациентов на ступени 2, у 60,9% – на ступени 3, у 63,3% – на ступени 4 и у 78,6% – на ступени 5 [55]. Не случайно, что патологический процесс в МДП более распространен при тяжелой БА, это подтверждается другими исследователями при обследовании больных на 4–5-й ступенях терапии [53].

В исследовании ATLANTIS, крупнейшем международном исследовании, изучавшем МДП, с помощью различных доступных методов оценки убедительно продемонстрировано, что МДП вовлечены в воспалительный процесс у 90,7% больных БА любой степени тяжести [51] (рис. 1).

Роль малых дыхательных путей

Независимо от распространенности при БА выявление патологии МДП может коррелировать со специфическими клиническими особенностями и более низким уровнем контроля над заболеванием [52]. Игнорирование этих ключевых аспектов снизило бы шансы на поддержание контроля над БА. Хорошо известны доказательства особой роли МДП для пациентов с тяжелой/неконтролируемой БА, для пациентов старших возрастных групп, особенно с длительным анамнезом БА, для курящих больных БА, наличием постоянной обструкции воздушного потока, для пациентов с ночными симптомами и симптомами, вызванными физической нагрузкой [56–59]. В большинстве ранних исследований анализировалась связь отдельных признаков БА с патологией МДП. В более поздних исследованиях проводился

многофакторный анализ и моделирование, которые показали, что симптомы, вызванные физической нагрузкой, избыточная масса тела/ожирение, ночные симптомы, старший возраст, курение, T2-тип воспаления и выраженная гиперреактивность бронхов являются сильным независимым предиктором вовлечения МДП у пациентов с БА [52, 53, 60, 61]. Эти ассоциации могут помочь в выделении популяции пациентов с преобладанием патологии МДП, особенно когда не может быть выполнена ИО или спирометрия оказывается малочувствительной в оценке состояния МДП.

Есть ли польза от фармакологической коррекции патологии МДП?

Воспалительный процесс при БА затрагивает как крупные, так и периферические дыхательные пути. Создание более высокой депозиции ИГКС в легких, а также во всех крупных и мелких дыхательных путях может улучшить эффект противовоспалительной терапии.

Технологические достижения последних лет в области разработки форм лекарственных средств и ингаляционных устройств доставки в бронхи привели к появлению нового поко-

ления ингаляторов, генерирующих лекарственный аэрозоль с экстрамелкими частицами (с масс-медианным аэродинамическим размером частиц <2 мкм) с меньшей скоростью и большей продолжительностью распыления, с более высокими показателями легочной депозиции и более эффективным проникновением аэрозоля в МДП [62–64]. Хорошо известны устройства в форме гидрафторалканового (ГФА) дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), доставляющие аэрозоли ИГКС (например, беклометазона дипропионат, циклесонид и флунизолид), длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА; например, формотерол) и комбинацию ИГКС/ДДБА в фиксированных дозах (например, беклометазона дипропионат/формотерол). Кроме того, недавно были разработаны многодозовый порошковый ингалятор, который доставляет комбинацию ИГКС/ДДБА с экстрамелкими частицами (беклометазона дипропионат/формотерол), и ингалятор с «мягким» аэрозолем (soft-mist), который доставляет аэрозоли бронходилатато-

ров длительного действия (тиотропия бромид и олодатерол). Способность модифицированных аэрозолей с большей «уверенностью» достигать дистальных дыхательных путей позволяет ожидать лучшего контроля симптомов БА, снижения риска обострений, а также уменьшения нежелательных эффектов за счет более низкого орофарингеального распределения [20, 65].

Продолжительный период применения в широкой клинической практике, а также проведение контролируемых клинических исследований позволили выявить некоторые преимущества в лечении пациентов с БА при использовании экстрамелкодисперсных (ЭМД) форм ИГКС по сравнению с противовоспалительными препаратами, содержащими частицы стандартного размера (с масс-медианным аэродинамическим размером частиц <2–4 мкм).

Рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивалась краткосрочная эффективность ЭМД беклометазона дипропионата и циклесонида с ИГКС с частицами стандартного размера, показали, что

ЭМД-формы обеспечивают эквивалентную клиническую эффективность (в т.ч. влияние на симптомы БА и качество жизни) при назначении в дозе, равной половине дозы стандартных ИГКС [66–69]. В наблюдательных исследованиях БА во всех возрастных группах сообщалось о результатах сопоставимой или более высокой эффективности (при значительно меньших дозах) ЭМД беклометазона дипропионата и циклесонида в качестве монотерапии или комбинированной терапии с ДДБА по сравнению с ИГКС с более крупными частицами [70–76]. Мета-анализ 7 исследований с участием 33 453 больных БА в возрасте 5–80 лет показал, что ЭМД беклометазона дипропионат и циклесонид ассоциировались с большей вероятностью достижения контроля БА при сравнении с ИГКС со стандартными частицами (отношение шансов – 1,34 [95% ДИ: 1,22–1,46]) [77]. Результаты когортного исследования 1244 пациентов с БА показывают, что противовоспалительная терапия с применением циклесонида связана с лучшими



RUS BIOPHARM
ГРУППА КОМПАНИЙ

- 40 мкг/доза
- 80 мкг/доза
- 160 мкг/доза



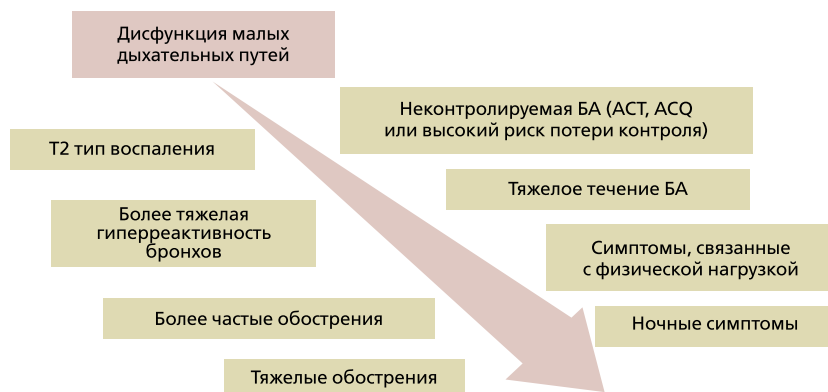
Асмалиб® Эйр — первый российский и единственный на отечественном рынке препарат, содержащий в качестве действующего вещества ингаляционный топический глюкокортикостероид — циклесонид*

PN: ЛП-№(001491)-(PГ-RU)

* <https://grls.rosminzdrav.ru>
На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Рис. 2. Связь дисфункции малых дыхательных путей со специфическими особенностями БА [37]



Примечание. БА – бронхиальная астма, ACT – тест по контролю над БА (Asthma Control Test), ACQ – опросник по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire).

исходами БА в течение 1 года наблюдения, меньшей вероятностью модификации базисной терапии из-за ее неэффективности в течение этого года по сравнению с немелкодисперсными ИГКС (флутиказона пропионат и беклометазона дипропионат). В исследовании включались курящие и некурящие, пациенты с хорошей и плохой техникой ингаляции, стабильной и нестабильной БА, а также с хорошей и плохой приверженностью к терапии. Медиана (межквартильный диапазон) предписанных доз циклесонида и неэкстремалкодисперсных ИГКС составила 160 (160–160) мкг/сут. и 500 (250–500) мкг/сут. соответственно ($p < 0,001$). В течение 1 года наблюдения у пациентов, получавших циклесонид, отмечались более низкая частота тяжелых обострений (скорректированный коэффициент частоты – 0,69 [95% ДИ: 0,53–0,89]) и более высокие показатели контроля БА (скорректированный коэффициент частоты – 2,08 [95% ДИ: 1,68–2,57]), чем у тех, кто принимал ИГКС с более крупными частицами. Вероятность смены терапии на фоне приема циклесонида оказалась ниже и составила 0,70 (0,59–0,83) [78].

В другой клинической ситуации при лечении пациентов с нетяжелым обострением БА ЭМД циклесонидом в высоких дозах (1280 мкг в сутки) привело к более быстрому клиническому улучшению по сравнению с использованием высоких доз ИГКС со стан-

дартным размером частиц (1000 мкг флутиказона пропионата или 1280 мкг будесонида). Назначение циклесонида в этом исследовании позволило снизить риск эскалации противовоспалительной терапии с применением системных глюкокортикостероидов, а также назначения антибактериальной терапии [79].

В различных исследованиях лечение ЭМД ИГКС ассоциировалось с низкой частотой нежелательных эффектов, прежде всего за счет орофарингеальных проявлений, таких как кандидоз, дисфония, фарингит, характерных для ИГКС и связанных с депозицией активного лекарственного вещества в верхних дыхательных путях. Исследования взрослых и подростков выявили отсутствие достоверной разницы в частоте развития орофарингеальных нежелательных эффектов на фоне лечения ЭМД циклесонидом независимо от дозы (от 80 до 640 мкг в сутки) по сравнению с плацебо [80–82]. При сравнении с другими ИГКС циклесонид также демонстрировал лучшую переносимость. Так, в систематическом обзоре ряда исследований, включившем 6846 пациентов, R. Engelstatter et al. показали, что частота орофарингеальных нежелательных эффектов на фоне терапии циклесонидом была достоверно ниже по сравнению с другими ИГКС [82].

Совсем недавно в начале декабря 2022 г. в России зарегистрирован

первый отечественный ЭМД циклесонид (Асмалиб® Эйр, компания «ПСК Фарма») [83]. По результатам исследования аэродинамического распределения частиц *in vitro*, а также сопоставимости состава препаратов (действующих и вспомогательных веществ), лекарственных форм и схожих по принципу действия ингаляционных устройств получены данные о фармацевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата «Асмалиб® Эйр аэрозоль для ингаляций дозированных, 40 мкг/доза, 80 мкг/доза, 160 мкг/доза и референтного лекарственного препарата «Альвеско® в тех же дозах [84]. В открытом рандомизированном исследовании 132 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с частично контролируемой БА Асмалиб® Эйр в дозе 320 мкг в сутки продемонстрировал не меньшую клиническую эффективность по сравнению с Альвеско® в отношении динамики показателей функции внешнего дыхания, уровня контроля. В результате сравнительного анализа нежелательных эффектов по частоте и выраженности не было выявлено различий между лечебными группами [85].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении больных БА, отсутствие полного контроля – распространенная проблема независимо от тяжести заболевания. Персистирующие нарушения функции легких, одышка, кашель, свистящее дыхание и чувство стеснения в грудной клетке – основные признаки неконтролируемого состояния. МДП могут играть значительную роль в патогенезе нестабильной и тяжелой БА. ЭМД ИГКС, по-видимому, лучше проникают в МДП, что может обеспечивать более выраженный противовоспалительный эффект и оказывать положительное влияние на симптомы БА. Это подтверждается данными клинических исследований. ЭМД циклесонид улучшает течение и уровень контроля над БА у пациентов с различной исходной тяжестью заболевания, что достигается за счет оптимальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств аэрозоля, позволяющих создавать мак-

симальную депозицию в МДП и уменьшать вероятность развития местных и системных нежелательных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. GINA report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed April 01, 2022).
3. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. Doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93. [Arkipov V.V., Grigorieva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of the NIKA multicenter observational study. *Pulmonology*. 2011;(6):87–93. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
6. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021;31(5):613–26. [Arkipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. The effectiveness of combinations of inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists in real medical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613–26. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.
7. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Вознесенский Н.А. от имени российских исследователей SYGMA2. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):449–55. [Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkipov V.V., Belevsky A.S., Voznesensky N.A. on behalf of Russian SYGMA2 researchers. Features of mild bronchial asthma in Russia: results of the SYGMA2 study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(4):449–55. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2021.04.2008.12.
8. Ilmarinen P., Juboori H., Tuomisto L.E., et al. Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma. *Sci Rep*. 2019;9:16107. Doi: 10.1038/s41598-019-52361-9.
9. Siroux V., Boudier A., Anto J.M., et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;63:547–54. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01638.x.
10. Sears M.R. Can we predict exacerbations of asthma? *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:399–400. Doi: 10.1164/rccm.201811-2122ED.
11. Price D., Wilson A.M., Chisholm A., et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12. Doi: 10.2147/JAA.S97973.
12. Pavord I.D., Mathieson N., Scowcroft A., et al. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting 2-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *Prim Care Respir J*. 2017;27:17. Doi: 10.1038/s41533-017-0014-1.
13. Bateman E.D., Buhl R., O'Byrne P.M., et al. Development and validation of a novel risk score for asthma exacerbations: the risk score for exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1457–64. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.015.
14. McFadden E.R. Improper patient techniques with metered dose inhalers: Clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:278–83. Doi: 10.1016/S0091-6749(95)70206-7.
15. Barnes P.J., Szefler S.J., Reddel H.K., Chipps B.E. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1180–86. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.040.
16. Larsson K., Kankaanranta H., Janson C., et al. Bringing asthma care into the twenty-first century. *NPI Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):25. Doi: 10.1038/s41533-020-0182-2.
17. Spallarossa D., Battistini E., Silvestri M., et al. Steroid-naive adolescents with mild intermittent allergic asthma have airway hyperresponsiveness and elevated exhaled nitric oxide levels. *J Asthma*. 2003;40:301–10. Doi: 10.1081/jas-120018629.
18. Contoli M., Santus P., Papi A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):68–73. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000122.
19. Scichilone N., Contoli M., Paleari D., et al. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):172–79. Doi: 10.1016/j.pupt.2012.10.001.
20. Scichilone N., Benfante A., Morandi L., Bellini F., Papi A. Impact of extrafine formulations of inhaled corticosteroids/long-acting beta-2 agonist combinations on patient-related outcomes in asthma and COPD. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014;5:153–62. Doi: 10.2147/PROM.S55276.
21. Rohrer F. Der stromungswiderstand in der menschlichen atemwegen und der einfluss der unregelmassigen verzweigung es bronchial-systems auf der atemungsverlauf in vershiedenen lungenbezirken. *Arch Ges Physiol*. 1915; 162:225–29.
22. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med*. 1970;282(23):1318–19.
23. Weibel E.R. *Morphometry of the Human Lung*. New York: Academic; 1963.
24. Green M. How big are the bronchioles? *St. Thomas Hospital Gazette* 1965. P. 136–39.
25. Macklem P.T., Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1967;22(3):395–401.
26. Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25): 1355–60.
27. Hogg J.C., Pare P.D., Hackett T.L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev*. 2017;97(2):529–52. Doi: 10.1152/physrev.00025.2015.
28. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(2):394–403. Doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
29. Ueda T., Niimi A., Matsumoto H., et al. Role of

- small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1019–25. Doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.032.
30. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Hoheisel G. Modern impulse oscillometry in the spectrum of pulmonary function testing methods. *Pneumologie.* 2009;63(8):461–69. Doi: 10.1055/s-0029-1214938.
 31. Yixin S., Aledia A.S., Tatavoosian A.V., et al. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):671–78. Doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.002.
 32. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J.* 2002;20:841–45. Doi: 10.1183/09031936.02.00202002.
 33. Berry M., Hargadon B., Morgan A., et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:986–91. Doi: 10.1183/09031936.05.00132404.
 34. Brindicci C., Ito K., Resta O., et al. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(1):52–9. Doi: 10.1183/09031936.04.00125304.
 35. Shahbazi S, Arif AA, Portwood SG, Thompson ME. Risk factors of smoking among health care professionals. *J Prim Care Community Health.* 2014;5(4):228–33. Doi: 10.1177/2150131914527618.
 36. Alcazar-Navarrete B., Ruiz Rodriguez O., Conde Baena P, et al. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J.* 2018;51(1):1701457. Doi: 10.1183/13993003.01457-2017.
 37. Cottini M., Lombardi C., Passalacqua G., et al. Small Airways: The “Silent Zone” of 2021 GINA Report? *Front Med.* 2022;9:884679. Doi: 10.3389/fmed.2022.884679.
 38. Bourdin A., Paganin F, Prefaut C., et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy.* 2006;61:85–9. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.00970.x.
 39. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax.* 2005;60:639–44. Doi: 10.1136/thx.2004.035279.
 40. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J.* 2002;20:841–45. Doi: 10.1183/09031936.02.00202002.
 41. Berry M., Hargadon B., Morgan A., et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:986–91. Doi: 10.1183/09031936.05.00132404.
 42. Gono H., Fujimoto K., Kawakami S., Kubo K. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(6):965–71. Doi: 10.1183/09031936.03.00085302.
 43. Laurent F, Latrabe V, Raheison C., et al. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol.* 2000;10(9):140–410. Doi: 10.1007/s003300000504.
 44. Newman K.B., Lynch D.A., Newman L.S., et al. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest.* 1994;106(1):105–9. Doi: 10.1378/chest.106.1.105.
 45. Beigelman-Aubry C., Capderou A., Grenier PA, et al. Mild intermittent asthma: CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume. *Radiology.* 2002;223(1):181–87. Doi: 10.1148/radiol.2231010779.
 46. Goldin J.G., Tashkin D.P., Kleerup E.C., et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):S258–67. Doi: 10.1016/S0091-6749(99)70043-6.
 47. Tunon-de-Lara J.M., Laurent F, Giraud V, et al. Air trapping in mild and moderate asthma: effect of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):583–90. Doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.005.
 48. Busacker A., Newell J.D Jr, Keefe T., et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest.* 2009;135(1):48–56. Doi: 10.1378/chest.08-0049.
 49. Montaudon M., Lederlin M., Reich S., et al. Bronchial measurements in patients with asthma: comparison of quantitative thin-section CT findings with those in healthy subjects and correlation with pathologic findings. *Radiology.* 2009;253(3):844–53. Doi: 10.1148/radiol.2533090303.
 50. Calzetta L., Aiello M., Frizzelli A., et al. Small airways in asthma: from bench-to bedside. *Minerva Med.* 2022;113(1):79–93. Doi: 10.23736/S0026-4806.21.07268-2.
 51. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* (2019);7:402–16. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.
 52. Cottini M., Licini A., Lombardi C., Berti A. Clinical characterization and predictors of IOS-defined small-airway dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:997–1004. Doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.040.
 53. Abdo M., Trinkmann F, Kirsten A.M., et al. Study Group. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:3359–68. Doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.035.
 54. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med.* (2016) 116:19–27. Doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
 55. Cottini M., Licini A., Lombardi C., Berti A. Prevalence and features of IOS-defined small airway disease across asthma severities. *Respir Med.* 2021;176:106243. Doi: 10.1016/j.rmed.2020.106243
 56. Cottini M., Licini A., Lombardi C., et al. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy.* 2021;19:7. Doi: 10.1186/s12948-021-00147-8.
 57. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res Pract.* 2015;1:13. Doi: 10.1186/s40733-015-0013-3.
 58. van der Wiel E., ten Hacken N.H., et al. Small airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:646–57. Doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1567.
 59. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L.M., et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy.* 2010;65:141–51. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x
 60. Abdo M., Trinkmann F, Kirsten A.M., et al. Alliance study group. The relevance of small airway dysfunction in asthma with nocturnal symptoms. *J Asthma Allergy.* 2021;14:897–905. Doi: 10.2147/JAA.S313572.
 61. Cottini M., Lombardi C., Berti A., Comberiati P. Small-airway dysfunction in paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21:128–34. Doi: 10.1097/ACI.0000000000000728.
 62. Woolcock A.J. Effect of drugs on small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 2):S203–S207. Doi: 10.1164/ajrccm.157.5.rsaa-8.
 63. Leach C., Colice G.L., Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6 Suppl):S88–S93. Doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.050.
 64. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest.*

- 2002;122(2):510–16. Doi: 10.1378/chest.122.2.510.
65. Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med.* 2006;100(3):375–84. Doi: 10.1016/j.rmed.2005.09.027.
66. Davies R.J., Stampone P., O'Connor B.J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respir Med.* 1998;92(Suppl A):23–31. Doi: 10.1016/S0954-6111(98)90214-1.
67. Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P., Vanden Burgt J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest.* 1999;115(2):343–51. Doi: 10.1378/chest.115.2.343.
68. Vermeulen J.H., Gyurkovits K., Rauer H., Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007;101(10):2182–91. Doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.006.
69. von B.A., Engelstatter R., Minic P., et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(5):391–400. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00538.x.
70. Price D., Martin R.J., Barnes N., et al. Prescribing practices and asthma control with hydrofluoroalkane-beclomethasone and fluticasone: a real-world observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):511–18. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.040.
71. Barnes N., Price D., Colice G., et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclomethasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclomethasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1521–32. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03820.x.
72. Martin R.J., Price D., Roche N., et al. Cost-effectiveness of initiating extrafine- or standard size-particle inhaled corticosteroid for asthma in two health-care systems: a retrospective matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14081. Doi: 10.1038/nnpjcr.2014.81.
73. Postma D.S., Roche N., Colice G., et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1163–86. Doi: 10.2147/COPD.S68289.
74. Roche N., Postma D.S., Colice G., et al. Differential effects of inhaled corticosteroids in smokers/ex-smokers and nonsmokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):960–64. Doi: 10.1164/rccm.201411-2116LE.
75. van der Molen T., Postma D.S., Martin R.J., et al. Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):80. Doi: 10.1186/s12890-016-0234-0.
76. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G., et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012;106(2):205–14. Doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
77. Sonnappa S., McQueen B., Postma D.S., et al. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):907–15.e7. Doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.032.
78. Postma D.S., Dekhuijzen R., van der Molen T., et al. Asthma-Related Outcomes in Patients Initiating Extrafine Ciclesonide or Fine-Particle Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(2):116–25. Doi: 10.4168/aa.2017.9.2.116.
79. Zietkowski Z., Lukaszuk M., Skiepkowski R., et al. Efficacy of ciclesonide in the treatment of patients with asthma exacerbation. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(2):217–22. Doi: 10.5114/ada.2019.84596.
80. Langdon C.G., Adler M., Mehra S., et al. Once-daily ciclesonide 80 or 320 microg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir Med.* 2005;99(10):1275–85. Doi: 10.1016/j.rmed.2005.05.024.
81. Busse W., Kaliner M.A., Berstein D. The novel inhaled corticosteroid ciclesonide is efficacious and has a favourable safety profile in adults and adolescents with severe persistent asthma. *J Allergy Asthma Immunol.* 2005;115(2):213. Doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.859.
82. Engelstaetter R., Banerji D., Steinijans V., et al. Low incidence of oropharyngeal adverse events in asthma patients treated with ciclesonide: results from a pooled analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):72.
83. URL: <http://rusbiopharm.ru/tpost/a4dioul421-pervii-ingalyatsionnii-tsiklesonid-stal>
84. Отчет о проведении сравнительного теста аэродинамического распределения частиц препаратов «Асмалиб® Эйр аэрозоль для ингаляций дозированный, 40 мкг/доза, 80 мкг/доза, 160 мкг/доза» производства ООО «ПСК Фарма», Россия и «Альвеско® 40 мкг/доза, 80 мкг/доза, 160 мкг/доза» (АстраЗенека АБ, Швеция). [Report on the comparative test of the aerodynamic distribution of particles of preparations «Asmalib® Air aerosol for inhalation dosed, 40 mcg/dose, 80 mcg/dose, 160 mcg/dose» manufactured by PSK Pharma LLC, Russia and Alvesco® 40 mcg/dose, 80 mcg/dose, 160 mcg/dose» (AstraZeneca AB, Sweden). (In Russ.)].
85. Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения по протоколу «Международное открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Циклесонид, аэрозоль для ингаляций дозированный, 160 мкг/доза (ООО «ПСК “Фарма”, Россия) и Альвеско, аэрозоль для ингаляций дозированный, 160 мкг/доза (АстраЗенека АБ, Швеция) у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой». [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product for medical use according to the protocol «International open randomized comparative study of the efficacy and safety of drugs Ciclesonide, dosed aerosol for inhalation, 160 mcg/dose (PSK Pharma LLC, Russia) and Alvesco, aerosol for inhalation dosed, 160 mcg/dose (AstraZeneca AB, Sweden) in patients with partially controlled bronchial asthma. (In Russ.)].

Поступила / Received: 23.01.2023

Принята в печать / Accepted: 28.02.2023

Автор для связи: Юлия Геннадьевна Белоцерковская, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, belo-yuliya@yandex.ru

Corresponding author: Yulia G. Belotserkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, belo-yuliya@yandex.ru

ORCID:

Ю.Г. Белоцерковская, <https://orcid.org/0000-0003-1224-1904>

А.И. Синопальников, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>

А.Г. Романовских, <https://orcid.org/0000-0001-9675-7451>

И.П. Смирнов, <https://orcid.org/0000-0001-8954-5303>



**RUS
BIOPHARM**
ГРУППА КОМПАНИЙ