

Опыт использования циклесонида в базисной терапии недостаточно контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения у подростков

А.В.Камаев^{1,2} ✉, Ю.Б.Клюхина^{3,4}, О.В.Трусова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»: 191144, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, 25, литера А

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

⁴ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей»: 192289, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2

Резюме

В реальной клинической практике нередко встречаются пациенты подросткового возраста с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести недостаточно контролируемого течения. В таких случаях актуальными руководствами предлагаются несколько вариантов коррекции базисной терапии, при этом у пациентов, для которых предпочтительна монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, требуется дальнейшее изучение клинических маркеров БА. **Целью** исследования явилась оценка ответа на терапию циклесонидом в течение 8 нед. у подростков с БА исходно недостаточно контролируемого течения. **Материалы и методы.** В открытое проспективное несравнительное исследование реальной клинической практики включены пациенты с БА ($n = 46$: 73,9 % – мужского пола; средний возраст – $14,8 \pm 2,5$ года), которые в течение 8 нед. получали циклесонид 160 мкг в сутки в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). Период наблюдения был завершен через 10 нед. после включения в исследование. Исследовалась динамика результатов теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ), числа обострений БА, числа дней без потребности в экстренных препаратах, числа дней, в течение которых подростки не посещали школу по причине проявления симптомов БА, изменения спирометрических показателей и нежелательные явления (НЯ). Оценивались различия показателей до начала лечения и через 8 нед. терапии циклесонидом 160 мкг в сутки. **Результаты.** По результатам лечения все пациенты достигли контроля над БА; медиана (*Me*) (Q_{25} ; Q_{75}) результатов вопросника АСТ статистически значимо возросла с 14 (12; 17) до 22 (21; 23) баллов, к завершающему визиту отмечено отсутствие пропусков школы по причине развития симптомов БА и обострений за предшествовавшие 4 нед. Значимо (до 91,3 %) увеличилась доля пациентов, у которых показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил 80 %_{долж.} по сравнению как с Визитом 1 (37 %; $p = 0,0001$), так и с архивными данными за предыдущий год (67,4 %; $p = 0,001$). Наблюдалась также позитивная динамика доли пациентов, у которых отмечены положительные результаты бронхолитической пробы и *Me* прироста показателей $ОФВ_1$. НЯ, представляющих клинический интерес, не отмечено. **Заключение.** Продemonстрировано, что циклесонид 160 мкг в сутки (препарат Асмалиб®Эйр в форме ДАИ) эффективен и безопасен в достижении и стабилизации контролируемого течения БА у подростков.

Ключевые слова: подростки, бронхиальная астма, монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами, контроль, реальная клиническая практика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что получали гонорары и участвовали в клинических исследованиях следующих компаний:

Камаев А.В. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ГлаксoСмитКляйн», «Новартис», «Органон», «ПСК Фарма», «Сандоз», «Санофи», «Солофарм», «Тева»;

Клюхина Ю.Б. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ПСК Фарма», «Сандоз», «Санофи», «Солофарм», «Тева»;

Трусова О.В. – чтение лекций и участие в клинических апробациях для компаний «АстраЗенека», «ГлаксoСмитКляйн», «Органон», «ПСК Фарма», «Санофи», «Тева».

Финансирование. При проведении исследования и подготовке публикации использована информационная поддержка компании ООО «ПСК Фарма».

Этическая экспертиза. Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*), принципам Хельсинкской декларации и не включало процедур вне рамок стандартного диспансерного наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой. У всех участников и их законных представителей до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

© Камаев А.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Камаев А.В., Клюхина Ю.Б., Трусова О.В. Опыт использования циклесонида в базисной терапии недостаточно контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения у подростков. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 506–514. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-506-514

Clinical experience with ciclesonide as maintenance treatment for not-well controlled mild and moderate asthma in adolescents

Andrei V. Kamaev^{1,2} ✉, Yuliya B. Klyukhina^{3,4}, Olga V. Trusova^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

² Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”: ul. Mytninskaya 25A, Saint-Petersburg, 191144, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children Consultative and Diagnostic Center”: ul. Oleko Dundicha 36, build. 2, Saint-Petersburg, 192289, Russia

Abstract

Partially controlled or uncontrolled adolescent patients with mild or moderate asthma are common in real clinical practice. The current guidelines provide several options for their controller therapy correction. Further evaluation of clinical features of patients who may benefit from inhaled corticosteroids (ICS) is needed. **The aim** of the study to examine response to 8-week treatment with ciclesonide in adolescents with previously not well controlled BA. **Methods.** 46 patients (mean age 14.8 ± 2.5 years, 73.9% boys) with asthma were included in the open prospective non-comparative study of the real clinical practice. They were treated with ciclesonide 160 µg/day in a pressurized metered dose inhaler (pMDI) for 8 weeks and all had completed the 10 week. Changes in asthma control test (ACT) results, number of exacerbations, number of days without symptom-reliever inhalations, number of days of school absence due BA symptoms, spirometry results and adverse events were investigated between date of inclusion and after 8 weeks of treatment with ciclesonide 160 µg. **Results.** All patients had controlled BA after 8 weeks of treatment; there was statistically significant improvement of ACT median score (Q25; Q75), from 14 (12; 17) to 22 (21; 23) points. No school days were missed and no exacerbations were reported during 4 weeks before the end visit date. Number of patients with forced expiratory volume in 1st second (FEV₁) was greater than 80%_{pred.} (91.3%) and had increased by Visit 3 both compared to Visit 1 (37%, $p = 0.0001$) and archive data from previous year (67.4%, $p = 0.001$). Number of patients with positive bronchodilation test and median of FEV₁ change had decreased. There were no adverse events of clinical interest during the study. **Conclusion.** Ciclesonide 160 µg/day (Asmalib®Air pMDI) is effective and safe and allows achievement and maintenance of controlled asthma course in adolescents.

Key words: adolescents, asthma, ICS monotherapy, control, real clinical practice.

Conflict of interests. The authors declare they received honoraria and participated in clinical trials for:

Kamaev A.V.: delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, PSK Pharma, Sandoz, Sanofi, Solopharm and Teva;

Klyukhina Yu.B.: delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, PSK Pharma, Sandoz, Sanofi, Solopharm and Teva;

Trusova O.V.: delivered trainings and participated in clinical testing for AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Organon, PSK Pharma, Sanofi and Teva.

Funding. The study and publication is carried with informational support from PSK Pharma LLC.

Ethical expertise. The study conducted in line with Good Clinical Practice standards, Helsinki declaration principles and did not include any manipulations outside of routine asthma management. All participants and their legal representatives had provided their written informed consent before enrollment into the study.

© Kamaev A.V. et al., 2024

For citation: Kamaev A.V., Klyukhina Yu.B., Trusova O.V. Clinical experience with ciclesonide as maintenance treatment for not-well controlled mild and moderate asthma in adolescents. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 506–514 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-506-514

На долю пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести приходится ≥ 90 % диспансерных наблюдений в амбулаторной сети [1–3]. Однако несмотря на нетяжелое течение заболевания, у > 50 % таких пациентов отмечается недостаточный контроль над БА, в т. ч. по причине низкой приверженности ингаляционной терапии [4]. Среди распространенных причин низкого комплаенса у пациентов выделяются высокая кратность приема препаратов базисной терапии, развитие нежелательных явлений (НЯ) (в первую очередь местных) и недостаточная эффективность лечения [4, 5]. Персонализация терапии БА направлена в т. ч. на выбор такого лекарственного препарата, режим дозирования и фармакологические свойства которого обеспечили бы оптимальный контроль и наибольшую приверженность пациента многомесячному лечению [6].

Известны календарные периоды наибольшего риска потери контроля над БА для пациентов подросткового возраста – это октябрь–декабрь и февраль–апрель, что совпадает с эпидемическими подъемами заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в течение учебного года [5–7]. Кроме того, предполагается, что в периоды стремительного линейного роста числа больных вирусные инфекции могут более глубоко проникать в дыхательные пути и вовлекать в воспалительный процесс бронхи мелко- и среднекалибра, что создает дополнительные трудности для адекватной базисной терапии БА [8, 9].

Одним из предлагаемых решений является использование противовоспалительных препаратов в лекарственной форме ультрамелкодисперсного аэрозоля, например, отечественного препарата Асмалиб®Эйр (циклесонид 80 или 160 мкг). Его дополнительными

фармакологическими преимуществами являются возможность применения 1 раз в день (в т. ч. под контролем родителей) и сниженный риск местных НЯ, обусловленный приобретением глюкокортикостероидной (ГКС) активности только после активации пролекарства непосредственно в воспалительном очаге бронхиальной стенки [10, 11].

Целью исследования с учетом значительного бремени БА у подростков для специалиста амбулаторной сети явилась оценка эффективности и безопасности препарата циклесонид (ДАИ) 80 / 160 мкг в достижении и удержании контроля над БА у подростков с исходным частично контролируемым или неконтролируемым течением заболевания.

Материалы и методы

Пациенты и методы обследования. В открытое проспективное несравнительное исследование в реальной клинической практике (данные амбулаторного приема в течение 4 мес. (с ноября 2023 по февраль 2024 гг.)) включены подростки с БА ($n = 46$: 34 (73,9 %) — мужского пола; возраст — 12–17 лет 10 мес. на дату включения; средний возраст — $14,8 \pm 2,5$ года).

Длительность протокола составила 10 нед., за это время пациенты совершили 3 визита:

- стартовый (Визит 1);
- через 4 нед. (± 4 дня) (Визит 2);
- через 8 нед. (± 4 дня) (Визит 3);
- телефонный контакт через 2 нед. от визита завершения (Визит 3) для последующей оценки безопасности.

Выбранная продолжительность протокола обусловлена возможностью обеспечения лечения пациента одной упаковкой циклесонида на протяжении всего времени исследования, поддержания контакта с пациентами на протяжении этого периода и отвечает практике диспансерного наблюдения пациентов с БА подросткового возраста.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подростки мужского и женского пола в возрасте 12–17 лет 10 мес. на дату включения;
- диагноз БА легкой или средней степени тяжести, установленный не менее чем за 18 мес. до даты включения в исследование;
- отсутствие контроля над течением БА (частично контролируемая или неконтролируемая БА) на визите включения в исследование (оценка по вопроснику Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA) ≥ 1 балла и / или результат теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* — ACT) < 20 баллов);
- наличие подписанного родителями или опекунами информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- сопутствующие нестабильные соматические заболевания или состояния, при которых, по мнению исследователей, затрудняется интерпретация результатов лечения и отсутствует возможность проведения процедур в рамках настоящего исследования;

- экстренные госпитализации в связи с обострениями БА в отделение реанимации и интенсивной терапии в течение 2 лет перед включением;
- астматический статус в анамнезе независимо от срока давности;
- системная фармакотерапия БА (прием пероральных / инъекционных ГКС, любых моноклональных антител — омализумаба, меполизумаба, дупилумаба, тезепелумаба);
- использование в качестве средства базисной терапии на Визите 1 высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) или комбинации средних доз иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов адренорецепторов / длительно действующих антихолинэргических препаратов;
- отказ родителей от участия в исследовании и проведения процедур в рамках настоящего протокола.

Все включенные пациенты ранее наблюдались у одного и того же врача в течение ≥ 18 мес. и имели данные клинического наблюдения и функциональных показателей за тот же календарный период (2022–2023 учебный год) (на базисной терапии, отличной от циклесонида).

В ходе каждого из 3 визитов у пациентов проводился объективный осмотр, заполнялся валидизированный вопросник АСТ (максимум — 25 баллов, при неконтролируемой БА — ≤ 19 баллов), регистрировались сообщения о случаях обострения БА и триггерах за предшествующие 4 нед. После включения в наблюдательный протокол на Визите 1 все пациенты получали препарат циклесонид 160 мкг в сутки (Асмалиб®Эйр 80 мкг по 2 дозы или 160 мкг по 1 дозе 1 раз в день); по дневникам самоконтроля учитывалась приверженность терапии и НЯ (при их наличии). Дополнительно на Визитах 1 и 3 выполнялась спирометрия с сальбутамолом; отдельно учитывались

Таблица 1
Временные интервалы и процедуры исследования

Table 1
Time intervals and study procedures

Процедуры	Визит		
	1	2	3
Дни	0	28 ± 4	56 ± 4
Объективный осмотр	+	+	+
Вопросник АСТ	+	+	+
Спирометрия с сальбутамолом 400 мкг	+	–	+
Данные за предшествующие 4 нед. (дневник самоконтроля)			
Число обострений БА	+	+	+
НЯ	+	+	+
Число дней пропуска школы по причине БА	+	+	+
Число дней, в которые применялась экстренная терапия	+	+	+
Учет внеплановых осмотров или госпитализаций	+	+	+

Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) — тест по контролю над бронхиальной астмой; БА — бронхиальная астма; НЯ — нежелательные явления.

результаты архивной спирометрии за 2022–2023 гг. (за 1 год до Визита 1).

Все процедуры, проведенные в рамках визитов, соответствовали алгоритму диспансерного наблюдения, представленному в актуальных клинических рекомендациях по БА [12]. Отдельно учитывались экстренные госпитализации и внеплановые визиты к аллергологу, пульмонологу, педиатру; потребность в антибактериальной и антимикотической терапии.

Под термином «экстренная терапия» понималось использование любых дополнительных ингаляций (сальбутамол, фенотерол, фенотерол / ипратропия бромид или формотерол / будесонид по требованию), включая дополнительные ингаляции перед физической нагрузкой. Потребность в экстренной терапии фиксировалась пациентами самостоятельно ежедневно в дневнике самоконтроля и учитывалась при плановых осмотрах; поскольку пациенты включены в протокол из групп диспансерного наблюдения, были доступны также данные за 4 нед. до Визита 1.

Учитывая возраст и заболевание БА легкого или среднетяжелого течения, под обострением понималось ухудшение самочувствия, при котором требовались пропуски занятий в школе > 3 дней и / или использование ингаляционной терапии короткодействующими β_2 -агонистами + будесонид через небулайзер в течение ≥ 2 дней.

Включение пациентов в исследование выполнено в рамках рутинного приема врачами городского аллергологического кабинета Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44» и кабинета пульмонолога Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей № 1».

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета компьютерных программ *Statistica for Windows 10.0* (StatSoft Inc., США). На первом этапе анализа количественных показателей была включена оценка нормальности распределения (критерий Шапиро). Для сравнения результатов выборок с нормальным распределением использовались среднее (M) и его среднеквадратичное отклонение ($\pm \sigma$); в иных случаях — медиана (Me) и крайние квартили (Q_{25} ; Q_{75}). Применялся непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий), статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Все включенные пациенты завершили участие в протоколе (2 визита + 1 телефонный контакт через 2 нед.), случаев потери контакта или исключения из протокола / отзывов информированного согласия не отмечено. Пациенты активно приглашались на визиты через 4 и 8 нед. в рамках настоящего протокола при дополнительном напоминании по телефону, что позволило обеспечить высокую приверженность назначениям и режиму наблюдения.

В ходе текущего наблюдательного исследования случаев госпитализации и / или вызова скорой по-

мощи по причине обострения БА, а также серьезных НЯ, либо НЯ, при которых потребовалась отмена назначенной базисной терапии или переключения на другой иГКС, не зарегистрировано.

Проанализированы результаты приема препаратов, которые были использованы пациентами в течение 4 нед. перед включением в исследование. Учитывая преобладание пациентов с БА легкой степени тяжести, ожидалось значительное число участников, которые не получали никаких препаратов базисной терапии, или использовали монтелукаст, однако обращает на себя внимание заметная доля пациентов, которым был назначен формотерол / будесонид в режиме «по требованию» (рис. 1).

Динамика доли пациентов, которые достигли контролируемого течения БА (критерии представлены в разделе «Пациенты и методы обследования»), значения Me результатов вопросника АСТ по группе и среднее число дней пропуска школы по причине обострения / развития симптомов БА отражены на рис. 2, на котором продемонстрировано, что контролируемого течения заболевания достигли к Визиту 2 39 (84,8 %) подростков, а к Визиту 3 этим критериям отвечали все включенные пациенты. В ходе 8-недельной терапии статистически значимо — с 14 (12; 17) до 22 (21; 23) баллов ($p = 0,001$) увеличилась Me (Q25; Q75) результатов оценки по вопроснику АСТ.

Достижение контролируемого течения реализовано при сохранении высокой социальной активности, характерной для этой возрастной группы: на протяжении 2-го месяца наблюдения не отмечено пропусков школы, связанных с обострениями или симптомами БА. Оценка контроля над БА по критериям GINA

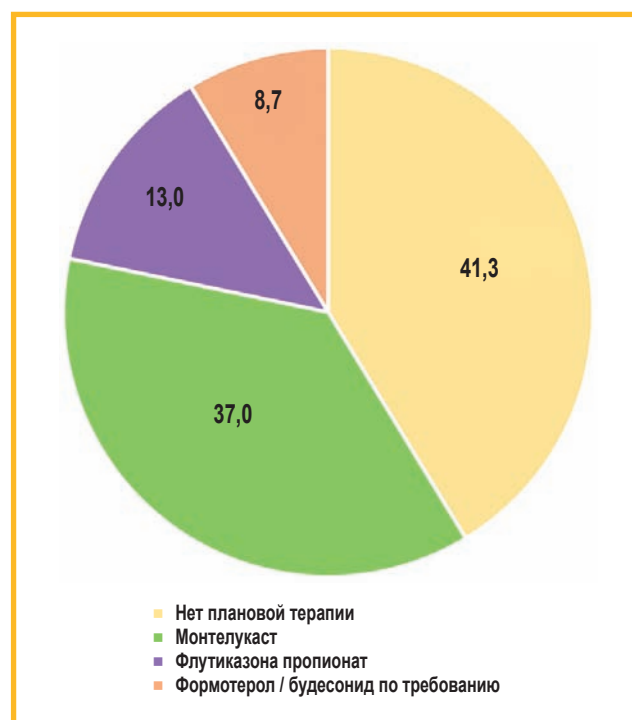


Рис. 1. Режимы базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов перед включением в исследование; %

Figure 1. Regimes of controller therapy for asthma before inclusion in the study; %

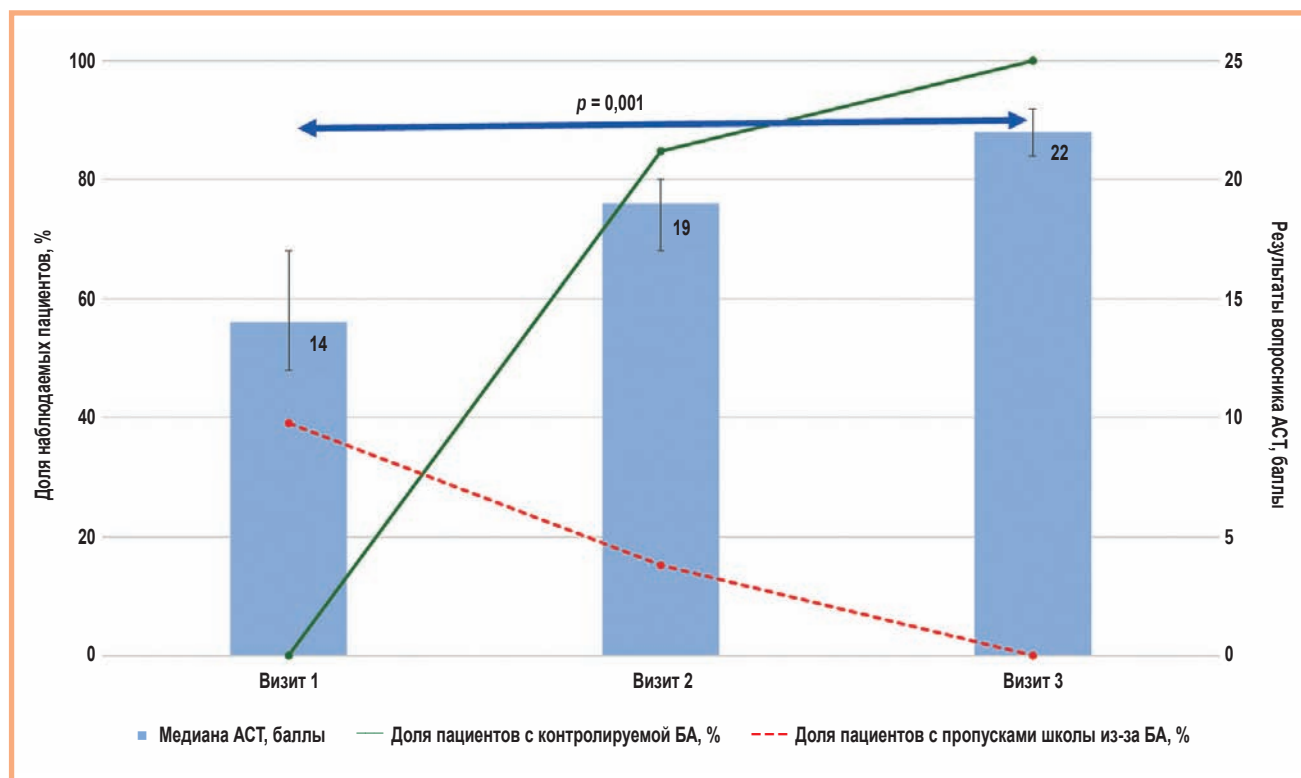


Рис. 2. Динамика доли пациентов, контролирующей течение бронхиальной астмы, результатов АСТ и числа случаев пропуска школы из-за проявлений бронхиальной астмы по визитам; %

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой.

Figure 2. Changes in the proportion of patients with controlled asthma, Asthma Control Test results and the number of days of school absence due to manifestations of asthma by visit; %

и результаты вопросника АСТ в исследовании совпадали в подавляющем большинстве случаев, коэффициент корреляции — прямой, высокий ($r = 0,96$).

Средняя частота обострений БА за 4 нед. до включения в наблюдение, а также на протяжении 8 нед. применения циклесонида представлена на рис. 3. Несмотря на невысокую частоту очерченных обострений (14 событий на группу до начала лечения, 0,33 обострения на 1 пациента), отмечена значимая положительная динамика по этому показателю при переводе на циклесонид: снижение до 5 событий к Визиту 2 (0,11 на 1 пациента) и отсутствие обострений к Визиту 3 ($p = 0,0001$). Среднее число дней, когда пациентам требовалась экстренная терапия, также статистически значимо снизилось в ходе исследования от $12,7 \pm 3,4$ дня за 4 нед. до Визита 1 до $5,3 \pm 1,5$ дня за 4 нед. — к Визиту 3 ($p = 0,023$).

Показатели спирометрии оценивались на стартовом визите и по окончании 8-й недели терапии и соотносились с архивными результатами за соответствующий календарный период 2022–2023 гг. В ходе коррекции терапии достигнуто статистически значимое увеличение доли пациентов, показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у которых составил $> 80\%$ (37 и 91,3 % на Визитах 1 и 3 соответственно; $p = 0,000001$).

Несмотря на неполный контроль над БА как критерий включения в исследование, на Визите 1 показатель $ОФВ_1$ до пробы с бронхолитическим препаратом $> 80\%$ зарегистрирован у 37 % пациентов, среди

которых у 10,9 % установлено отсутствие значимого прироста $ОФВ_1$ после пробы с бронхолитическим препаратом ($< 12\%$).

По данным архивной спирометрии у всех пациентов отражен период частичного или полного контроля над заболеванием, поэтому ожидаемо показатели были выше таковых на Визите 1. При этом на фоне 8 нед. терапии циклесонидом к Визиту 3 доля пациентов с признаками функциональной ремиссии БА ($ОФВ_1 > 80\%$ долж., прирост $ОФВ_1$ после пробы с 400 мкг салбутамола ($\Delta ОФВ_1$) $< 12\%$ исх.) была статистически значимо выше таковой на Визите 1 ($p = 0,0001$), однако для архивных данных отмеченная тенденция не достигла статистически значимых различий ($p = 0,059$). Интересно, что $Me \Delta ОФВ_1$ (%) также статистически значимо различалась на Визите 3, по архивным данным — и на Визите 1. Более детальные показатели представлены в табл. 2.

В целом продемонстрирована уверенная положительная динамика функциональных данных по результатам перевода на терапию циклесонидом в течение 8 нед., однако численность подгруппы пациентов в настоящем исследовании недостаточна для корректной статистической обработки. Отмечено, что этот эффект наблюдался в т. ч. для пациентов ($n = 4$), до включения в исследование неадекватно использовавших терапию формотеролом / будесонидом в режиме по требованию.

По данным амбулаторных карт и дневников самоконтроля показано, что основными триггерами симп-

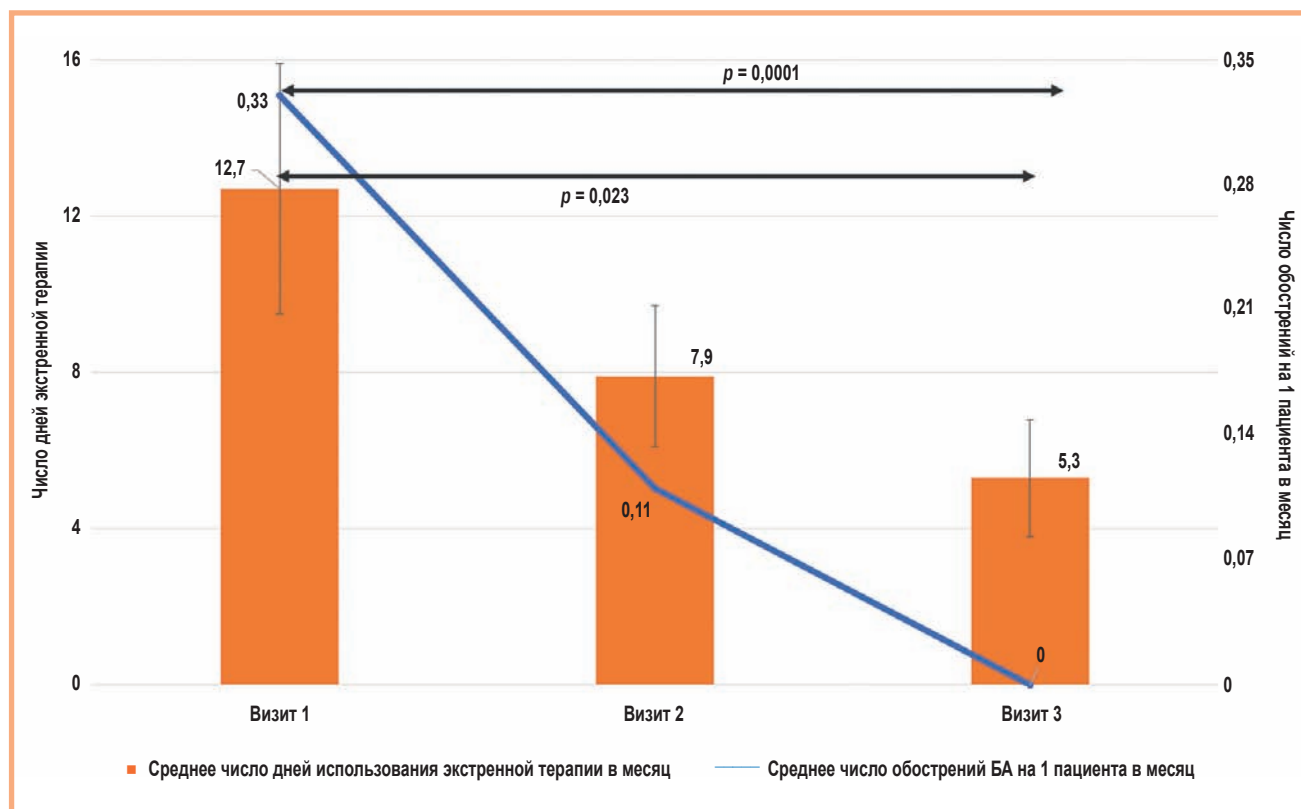


Рис. 3. Изменение средних показателей потребности в экстренной терапии и числа обострений в ходе наблюдения
Figure 3. Changes in the average need for rescue treatment and the number of exacerbations during follow-up

Таблица 2
Показатели спирометрии у пациентов по архивным данным и в ходе терапии циклесонидом
Table 2
Patient spirometry indicators according to archival data and during ciclesonide therapy

Показатель	Визит			p
	архивные данные	1	3	
Доля пациентов, % ± σ				
• ОФВ ₁ до пробы с бронхолитическим препаратом > 80 % _{доп.}	67,4 ± 8,7	37 ± 7,6	91,3 ± 5,2	p ₂₋₃ < 0,0001
				p ₁₋₃ = 0,001
• ΔОФВ ₁ после пробы с бронхолитическим препаратом < 12 % _{исх.}	60,9 ± 6,6	10,9 ± 2,4	71,7 ± 7,3	p ₂₋₃ = 0,0001
				p ₁₋₃ = 0,059
Me ΔОФВ ₁ (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	14,5 (12,6; 16,7)	18,1 (13,5; 20,2)	9,3 (7,8; 11,2)	p ₂₋₃ = 0,001
				p ₁₋₃ = 0,038

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДОФВ₁ – прирост ОФВ₁ после пробы с 400 мкг сальбутамола; Ме – медиана.

томов БА и / или обострений являлись ОРИ, стресс и физические нагрузки. При этом у всех включенных в исследование пациентов выявлен атопический или смешанный фенотип БА (наследственная отягощенность по атопии, коморбидные аллергический ринит и / или атопический дерматит, положительные данные аллергологического обследования). Избыточная масса тела наблюдалась у 4 (8,7 %) подростков (индекс массы тела > 90-го перцентиля по номограмме Всемирной организации здравоохранения); ни в одном случае не продемонстрировано более тяжелого течения БА или недостаточного ответа на циклесонид ни по дан-

ным АСТ, ни по клиническим, ни по функциональным показателям.

О регулярном активном курении и / или употреблении вейпов либо альтернативных ингаляционных устройств сообщили 11 (23,9 %) подростков. Пациенты этой подгруппы не различались ни по исходным значениям ОФВ₁, ни по частоте или тяжести обострений, однако характерной особенностью курящих пациентов была несколько большая частота случаев ОРИ длительностью > 10 дней, независимо от локализации, при которых не потребовалось назначения системной антибактериальной терапии (отношение шансов

(95%-ный доверительный интервал) — 1,46 (1,07; 1,74) по сравнению с некурящими).

НЯ, зарегистрированные в настоящем протоколе, включали ОРИ (риниты, синуситы, фарингиты, трахеиты, бронхиты) ($n = 39$), головокружение ($n = 3$), перелом фаланги пальца кисти. По мнению врачей, все эти НЯ не были связаны с приемом исследуемого препарата; случаев ранее не описанных НЯ или НЯ, представляющих клинический интерес, не отмечено, так же, как и ни одного случая кандидоза или другого грибкового поражения слизистых ротоглотки, осиплости голоса или любых нарушений фонации. Дискомфорта или неприятного вкуса во время лечения циклесонидом в форме ДАИ не отмечено.

Обсуждение

Для облегчения течения заболевания предпочтительным вариантом базисной терапии БА для пациентов старше 12 лет, согласно международным рекомендациям и Федеральным клиническим рекомендациям, является формотерол / будесонид в виде дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) в плановом режиме и по требованию, либо только по требованию [12, 13]. Благодаря такой схеме пациент уверенно распознает первые признаки обострения БА, своевременно и технически безупречно применяет ДПИ, однако в современных реалиях это может быть сопряжено с ростом финансовой нагрузки на семью пациента. При этом в реальной клинической практике встречаются подростки, недостаточно уверенно распознающие симптомы БА, создающие неадекватное усилие на вдохе и / или избегающие использования любых ингаляторов в присутствии сверстников. Вместе с недостаточным объемом противовоспалительной терапии (выбор молекулы и дозы, необоснованное назначение монтелукаста), несоблюдение пациентами назначенного врачом режима приема лекарственных средств является одной из ведущих причин неконтролируемого течения БА в подростковой популяции [4, 8, 12]. Это подтверждается полученными на Визите 1 данными о предшествовавшей включению в настоящее исследование базисной терапии у подростков с признаками недостаточного контроля над заболеванием.

Важной проблемой реальной практики остается и стероидофобная позиция родителей, иногда подкрепленная предыдущим опытом НЯ при приеме иГКС [4, 8]. Для таких пациентов важной альтернативой, повышающей приверженность базисному лечению, может быть монотерапия низкими дозами иГКС, например циклесонидом. Отсутствие случаев дисфонии и кандидоза в ходе 8-недельной базисной терапии циклесонидом согласуется с ранее опубликованными данными исследований на более крупных выборках, в т. ч. при прямом сравнении этой молекулы с эквивалентной дозой флутиказона пропionato [14].

Быстрое достижение клинического эффекта (нормализация показателей АСТ, отсутствие обострений БА и потребности в экстренных препаратах), в т. ч. наблюдаемое в ходе исследования, типично для пациентов, потерявших контроль над заболеванием

вследствие отсутствия регулярной терапии [4, 8, 12]. На основании данных предшествующего наблюдения и с учетом отсутствия базисной терапии или ее нерегулярности либо неэффективности к Визиту 1, несмотря на низкие результаты оценки по АСТ, течение БА у всех включенных в исследование пациентов уверенно может быть отнесено к легкому или среднетяжелому. Это позволило назначить им базисную терапию согласно ступеням II (низкие дозы) или III (средние дозы) монотерапии циклесонидом и обеспечить значимый клинический эффект.

У части пациентов сохранялись признаки обратимой функциональной обструкции к Визиту 3, при этом вне рамок обсуждаемого протокола продолжение терапии циклесонидом позволило на 3-м месяце лечения нормализовать показатели спирометрии.

Отсутствие обострений БА или усиления симптомов заболевания на фоне ОРИ или физической нагрузки на 2-м месяце базисной терапии циклесонидом может отражать достижение выраженного противовоспалительного эффекта, приводящее в т. ч. к восстановлению барьерной функции бронхального эпителия [15]. Косвенным критерием такой устойчивости пациента к ежедневным нагрузкам и достаточности проводимого противовоспалительного лечения является потребность в экстренной терапии, которая, как и ожидалось, статистически значимо снижалась на фоне проводимого лечения.

Благодаря полученным данным и результатам анализа доступной медицинской литературы [11, 16, 17] сформулированы следующие клиничко-анамнестические признаки пациента подросткового возраста, который с большей вероятностью ответит на базисную терапию адекватными дозами циклесонида в форме ДАИ:

- недавняя потеря контроля над БА (например, после ОРИ, на фоне увеличения эмоциональной нагрузки, при нарастании частоты контактов с причинными аллергенами);
- неиспользование средств базисной терапии к моменту обострения БА или применение монтелукаста;
- состояние на фоне ростового скачка (вероятно, изменение архитектоники легочной ткани, при котором потребовались более мелкодисперсные аэрозоли);
- недостаточная адекватность для гибкого дозирования формотерола / будесонида;
- недостаточное усилие на вдохе для оптимального извлечения препаратов из ДПИ;
- избыточная масса тела / ожирение (различные нюансы патогенеза бронхального воспаления);
- риск или перенесенные ранее местные НЯ при приеме иГКС;
- использование вейпов и других ингаляционных устройств.

Отсутствие перечисленных клиничко-анамнестических признаков не исключает возможности назначения пациенту циклесонида в качестве базисной терапии БА, при этом опубликованы данные об эффективности и безопасности монотерапии этой молекулой также у пациентов с тяжелым течением заболевания [14].

В данное наблюдение были включены в т. ч. пациенты ($n = 10$), у которых не отмечено ни одного из представленных факторов благоприятного прогноза ответа на терапию, однако у всех продемонстрирована значимая динамика оценки по АСТ, числа обострений БА и потребности в препаратах экстренной помощи.

Заключение

Повторные или затяжные обострения могут быть признаком недостаточной базисной терапии БА, при этом требуется увеличение дозы иГКС, замена средства доставки либо смена молекулы. При применении циклесонида (Асмалиб®Эйр) в лекарственной форме ДАИ через клапанный спейсер у пациентов старше 12 лет в течение 8 нед. снижается риск обострений БА, быстро возвращается контроль над заболеванием, увеличиваются показатели функции внешнего дыхания без повышения риска НЯ, при этом появляется возможность гибкого дозирования (1 или 2 раза в день) в интервалах низких и средних доз иГКС.

Наиболее рационально применять препарат у скрывающих заболевание подростков с нетяжелой, явно атопической БА, в ситуации недостаточной эффективности монотелукаста как средства базисной терапии или при клиническом подозрении на вовлечение мелких бронхов (реконвалесценты вирусных бронхолитов, пациенты-курильщики, в т. ч. электронных систем нагрева табака,вейпов и одноразовых электронных сигарет с солевым никотином (*high quality device* — HQD) и т. п.).

Следует ожидать повышения интереса практикующих врачей к новым исследованиям в условиях реальной клинической практики отечественного препарата циклесонид на более широких популяциях и с учетом индивидуальных фенотипических маркеров течения БА (курение, избыточная масса тела, атопический статус и т. п.).

Опираясь на полученные в реальной клинической практике данные, можно заключить, что препарат циклесонид 80 / 160 мкг в лекарственной форме ДАИ безопасен и эффективен при достижении и удержании контроля над легкой и среднетяжелой БА у подростков с исходно не полностью контролируемым течением заболевания, независимо от причины потери контроля.

Литература

1. Lv J.J., Kong X.M., Zhao Y. et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024; 14 (4): e080612. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080612.
2. Serebrisky D., Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann. Glob. Health*. 2019; 85 (1): 6. DOI: 10.5334/aogh.2416.
3. Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В. Эпидемиология бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди людей молодого возраста Москвы. *Профилактическая медицина*. 2021; 24 (6): 66–74. DOI: 10.17116/profmed20212406166.
4. Lizano-Barrantes C., Garin O., Mayoral K. et al. Impact of treatment adherence and inhalation technique on asthma outcomes of pediatric patients: a longitudinal study. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1340255. DOI: 10.3389/fphar.2024.1340255.
5. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Троицкая Е.В., Будзинский Р.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в Московской области. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (2): 32–36. DOI: 10.17116/profmed20222502132.
6. Глушкова Е. Ф., Суровенко Т. Н. Всегда ли легко детям с легкой астмой? *Медицинский совет*. 2021; (1): 203–212. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212.
7. Mohan A., Ludwig A., Brehm C. et al. Revisiting mild asthma: current knowledge and future needs. *Chest*. 2022; 161 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.004.
8. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд. М.: МедКом-Про; 2021.
9. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (6): 1238–1254. DOI: 10.1111/pai.13516.
10. Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (4): 243–252. DOI: 10.2165/00003088-200948040-00002.
11. Ненашева Н. М. Циклесонид (Альвеско®) — новый ингаляционный глюкокортикостероид для лечения бронхиальной астмы. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2012; (2): 24–33. Доступно на: <https://umedp.ru/upload/iblock/94a/94a0c1b1ce066e02840a082514e088bd.pdf>
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=Iz-2pqwlfIg962050051 [Дата обращения: 20.06.24].
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: June 20, 2024].
14. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 264–275. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
15. Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C. et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (4): 2301619. DOI: 10.1183/13993003.01619-2023.
16. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клиническая эффективность и безопасность циклесонида (Альвеско) в доказательной базе данных. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (2): 27–36. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2012_27.pdf
17. Molen T., Foster J.M., Caesar M. et al. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1825–1833. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.021.

Поступила: 02.07.24
Принята к печати: 25.07.24

References

1. Lv J.J., Kong X.M., Zhao Y. et al. Global, regional and national epidemiology of allergic disorders in children from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Open*. 2024; 14 (4): e080612. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080612.
2. Serebrisky D., Wiznia A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann. Glob. Health*. 2019; 85 (1): 6. DOI: 10.5334/aogh.2416.
3. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Afanasyeva M.V. [Epidemiology of bronchial asthma and other allergic diseases among young people in Moscow]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24 (6): 66–74. DOI: 10.17116/profmed20212406166 (in Russian).
4. Lizano-Barrantes C., Garin O., Mayoral K. et al. Impact of treatment adherence and inhalation technique on asthma outcomes of pediatric patients: a longitudinal study. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1340255. DOI: 10.3389/fphar.2024.1340255.
5. Bokova T.A., Kartashova D.A., Troitskaya E.V., Budzinsky R.M. [Clinical and epidemiological characteristics and quality of control of bronchial asthma in children living in the Moscow region]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (2): 32–36. DOI: 10.17116/profmed20222502132 (in Russian).

6. Glushkova EF, Surovenko TN. [Is it always easy for children with mild asthma?]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 203–212. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-203-212 (in Russian).
7. Mohan A., Ludwig A., Brehm C. et al. Revisiting mild asthma: current knowledge and future needs. *Chest*. 2022; 161 (1): 26–39. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.004.
8. Geppel N.A., Kolosova N.G., Kondiurina E.G. et al., eds. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy”]. 6th Edn. Moscow: MedKom-Pro; 2021 (in Russian).
9. Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2021; 32 (6): 1238–1254. DOI: 10.1111/pai.13516.
10. Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin. Pharmacokinet*. 2009; 48 (4): 243–252. DOI: 10.2165/00003088-200948040-00002.
11. Nenasheva N.M. [Ciclesonide (Alvesco®) – new inhalational glucocorticosteroid for bronchial asthma treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2012; (2): 24–33. Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/94a/94a0c1b1ce066e-02840a082514e088bd.pdf> (in Russian).
12. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines. Bronchial asthma]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf?ysclid=lz2pqwlf1g962050051 [Accessed: 20.06.2024] (in Russian).
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: June 20, 2024].
14. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 264–275. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.05.002.
15. Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C. et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (4): 2301619. DOI: 10.1183/13993003.01619-2023.
16. Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. [Clinical efficacy and safety of ciclesonide (Alvesco) in evidence database]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2012; (2): 27–36. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2012_27.pdf (in Russian).
17. Molen T., Foster J.M., Caesar M. et al. Difference between patient-reported side effects of ciclesonide versus fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1825–1833. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.021.

Received: July 02, 2024

Accepted for publication: July 25, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Камаев Андрей Вячеславович — к. м. н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; педиатр, аллерголог-иммунолог, пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

Andrei V. Kamaev, Candidate of Medicine, Associated Professor, Assistant Professor, General Medical Practice, Family Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; Pediatrician, Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: andykkam@mail.ru (SPIN: 8554-8565; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>)

Клюхина Юлия Борисовна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии имени профессора И.М.Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей»; главный внештатный специалист детский пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 708-29-36; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

Yuliya B. Klyukhina, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M.Vorontsov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children consultative and diagnostic center”; Chief Pediatric Pulmonologist, Saint-Petersburg City Committee of Healthcare; tel.: (812) 708-29-36; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN: 1028-4910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

Трусова Ольга Валерьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог-иммунолог, пульмонолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44»; главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

Olga V. Trusova, Candidate of Medicine, Associated Professor; Assistant Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Saint-Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Children city out-patient clinic No.44”; Chief Pediatric Allergist, Saint-Petersburg city Committee of Healthcare; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: o-tru@mail.ru (SPIN: 3938-4377; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>)

Участие авторов

Камаев А.В. — разработка дизайна исследования, утверждение протокола, включение и ведение пациентов в протоколе, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

Клюхина Ю.Б. — включение и ведение пациентов в протоколе, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

Трусова О.В. — включение и ведение пациентов в протоколе, написание и редактирование текста рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Kamaev A.V. — development of study design, approval of the protocol, patient inclusion and evaluation according to the protocol, statistical analysis, writing and editing of the text of the manuscript

Klyukhina Yu.B. — patient inclusion and evaluation according to the protocol, review of publications on the topic of the article, writing and editing of the text of the manuscript

Trusova O.V. — patient inclusion and evaluation according to the protocol, writing and editing of the text of the manuscript

All authors made significant contributions to the concept development, conduct of the study, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.