

Х.К.Реддел, Д.Р.Тейлор, Э.В.Бейтман, Л.-Ф.Буле, Г.А.Буши, В.В.Бюссе, Т.Б.Кэзел, П.Шане, П.Л.Энрайт, П.Дж.Гибсон, Дж.С. де Жонст, Х.А.М.Керстьен, С.С.Лазарус, М.Л.Леви, П.М.О'Байерн, М.Р.Партридж, И.Д.Паворд, М.Р.Сирс, П.Дж.Стерк, С.В.Столофф, С.Д.Салливан, С.Дж.Зефлер, М.Д.Томас, С.Е.Вензел от имени Рабочей группы Американского торакального общества (АТО) / Европейского респираторного общества (ЕРО) по контролю над бронхиальной астмой и ее обострениями

Лечение бронхиальной астмы и ее обострений: стандартизованные конечные показатели для клинических исследований по астме и клинической практики. Официальный документ АТО / ЕРО. Часть 2

H.K.Reddel, D.R.Taylor, E.D.Bateman, L.-P.Boulet, H.A.Boushey, W.W.Busse, T.B.Casale, P.Chanez, P.L.Enright, P.G.Gibson, J.C. de Jongste, H.A. M. Kerstjens, S.C.Lazarus, M.L.Levy, P.M.O'Byrne, M.R.Partridge, I.D.Pavord, M.R.Sears, P.J.Sterk, S.W.Stoloff, S.D.Sullivan, S.J.Szeffler, M.D.Thomas, S.E.Wenzel, on behalf of the American Thoracic Society / European Respiratory Society task force on asthma control and exacerbations

An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Part 2

Источник: Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.

Применение многомерных показателей для оценки контроля над астмой

Концепция многомерных показателей для оценки контроля над астмой основана на 3 фактах: в целом плохой корреляции между различными составляющими астмы, отсутствию единого "золотого стандарта" для оценки контроля над астмой и доказательств того, что многомерные параметры, включающие в себя несколько конечных показателей, дают более полную картину контроля над астмой, чем любой отдельно взятый конечный показатель [158, 221–226]. Например, в ретроспективном анализе *E.D.Bateman et al.* показали, что у пациентов, достигших хорошего контроля над астмой в соответствии с многомерным показателем из клинических рекомендаций, качество жизни улучшалось в большей степени, чем при оценке контроля над астмой только по одному компоненту [227].

Как и при других состояниях, выбор конечных показателей должен быть основан на знании клинических проявлений, патофизиологии и течения астмы, а также изменений, происходящих на фоне лечения. Несмотря на отсутствие единого мнения о том, какие параметры следует включать в многомерную оценку астмы, появляется все больше дока-

зательств их эффективного использования при оценке фармакологических и нефармакологических методов лечения, а также в клинической практике [52, 81, 111, 157, 163, 221, 227–229]. Гораздо меньше доказательств информативности комбинированных показателей при мониторинге контроля над астмой у отдельных пациентов. Это может стать серьезной проблемой, поскольку, несмотря на результаты групповых исследований [26, 230, 231], об однонаправленной динамике всех компонентов при улучшении или ухудшении контроля над астмой, эта закономерность не всегда может сохраняться у конкретного пациента или при разных видах лечения [61]. В практике врач может интуитивно оценивать роль каждого из компонентов. Однако в целом вес отдельных компонентов многомерных показателей не изучался в условиях клинических исследований. Ситуация, в которой изменение многомерного показателя обусловлено преимущественно только 1 из компонентов, может иметь незначительную клиническую ценность как с точки зрения эффективности терапии, так и значимости для пациента. Таким образом, интерпретация многомерных показателей требует

информации об их отдельных компонентах, и нельзя полагаться только на многомерные показатели [232].

Категориальные и непрерывные показатели контроля над астмой

Для описания статуса пациента или группы пациентов в целом применяются такие термины как "плохо контролируемая астма" и "хорошо контролируемая астма". Однако такой подход оставляет пробел или нейтральную зону, в которую входят пациенты, у которых контроль над астмой не является ни хорошим, ни плохим. Отдельные показатели также могут быть выражены в положительных или отрицательных терминах (например, "дни контроля над астмой" или "дни обострения астмы"). Однако утрата контроля — это не просто противоположность адекватному контролю. Разные виды лечения могут быть эквивалентными по количеству недель с хорошим контролем, но значительно различаться по количеству недель с плохим контролем [16, 33]. Некоторых из этих проблем можно избежать, если выражать контроль в виде непрерывной числовой переменной, как описано ниже. Этот подход упрощает регистрацию результатов и самооценку пациентами.

Процесс создания подобных многомерных показателей для астмы представляет собой определенную проблему, т. к. является в значительной степени эмпирическим. Он включает в себя трансформацию некоторых валидизированных непрерывных показателей (например, симптомов, потребности в бронходилататорах) в отдельные категории, которым присваиваются числовые значения, затем эти значения суммируются и образуют многомерный показатель. Нередко категориальные показатели выражают общий баллом, чтобы разделить пациентов на группы с хорошим контролем, плохим контролем и т. д. Это может облегчить валидизацию многомерных показателей относительно категориальных, таких как общая врачебная оценка. Однако даже если результат выражается непрерывной числовой переменной, снова появляется промежуточная зона между значениями, которые с высокой степенью вероятности свидетельствуют о недостаточно хорошем контроле, и значениями, которые расцениваются как адекватный контроль [233] (см. табл. E1 в приложении на сайте). В идеале необходимо валидизировать индивидуальные пороговые значения для каждого компонента, как самостоятельного, так и в рамках многомерного показателя, включающего данный компонент [81, 225].

Групповые и индивидуальные данные

Необходимо с осторожностью интерпретировать многомерные показатели, отражающие групповые данные. Например, доля "дней контролируемой астмы" в исследуемой популяции может возрасти с 21 до 50 % [109], но эти цифры не отражают, насколько адекватен контроль у отдельных пациентов [221]. Если значительная часть пациентов достигает хорошего контроля, данный показатель попадает под

"эффект потолка". Более информативным показателем эффективности лечения является доля пациентов, достигших целевого уровня контроля [52, 221].

Фактор времени в многомерных показателях контроля

Как и другие конечные показатели, многомерные параметры, полученные на основе ежедневных данных, должны оцениваться в течение клинически значимого периода времени. В существующих многомерных показателях период оценки варьируется от 1 нед. до 1 мес. [158, 223, 225, 226] (табл. E1). Для вычисления среднего значения за периоды времени между редкими визитами в клинику многомерные показатели можно регистрировать в дневниках. Также необходимо учитывать скорость изменений: различные симптомы не могут уменьшаться с одинаковой скоростью. Например, после достижения контроля первыми исчезают ночные пробуждения, но при утрате контроля данный симптом появляется не сразу. Эти различия в реактивности приводят к тому, что ночные пробуждения в большинстве многомерных показателей контроля занимают отдельное место [231].

Многомерные показатели, выраженные в виде категориальных переменных

Многомерные показатели, выраженные как категориальные переменные, включают в себя "дни контролируемой астмы", "дни без симптомов астмы", "дни без эпизодов астмы" и "дни без обострений". Все эти показатели имеют общие черты: эмпирическое происхождение, отсутствие стандартизации и ограниченная информативность для оценки контроля у конкретного пациента. Тем не менее они широко используются в клинических исследованиях астмы.

Дни контролируемой астмы / дни без симптомов астмы / дни без эпизодов астмы. Самым простым многомерным показателем являются дни без симптомов астмы или дни контролируемой астмы, которые обычно определяют как дни без симптомов, ночных пробуждений, потребности в бронходилататорах и без обострений [221, 222, 234]. Однако в различных исследованиях допускаются [235] или исключаются [236] дни с использованием β_2 -агонистов перед физической нагрузкой. В некоторых исследованиях также исключались "приступы" астмы и необходимость в дополнительной терапии [24, 108, 234, 237]. Некоторые авторы допускали применение бронходилататоров для купирования бронхоспазма без исключения данного дня из дней контролируемой астмы [237]. Такой подход потенциально проблематичен: сомнительно, что дни без симптомов астмы должны характеризоваться полным отсутствием потребности в бронходилататорах, поскольку даже официальные рекомендации не настаивают на таком строгом критерии хорошего контроля над астмой.

Недели "хорошо контролируемой" астмы и недели "полного контроля". Во многих исследованиях дни контролируемой астмы подсчитывают в течение одной [33, 52, 221] или нескольких недель [52, 227], называемых неделями "хорошо контролируемой"

астмы или периодом "хорошо контролируемой" астмы или "полного контроля" [52, 227]. Пороговые значения каждого из этих конечных показателей, которые обычно определяются исходя из целей лечения астмы согласно рекомендациям [8, 9, 238], в большинстве случаев выбираются произвольно. Обычно пациенты должны достигнуть контроля по каждому из показателей и / или во все дни недели в течение большинства или всех недель оцениваемого периода [52, 227].

Категории контроля над астмой в соответствии с клиническими рекомендациями. В нескольких последних национальных и международных клинических рекомендаций были включены системы классификации контроля над астмой, основанные на клиническом консенсусе. В них используется множество различных терминов, например: в GINA 2006 г. используются понятия "контролируемая", "частично контролируемая" и "неконтролируемая" астма [8]; в 3-м отчете Экспертной группы NHLBI применяются термины "хорошо контролируемая", "недостаточно хорошо контролируемая" и "очень плохо контролируемая" астма [9]; во французских рекомендациях уровень контроля обозначен как "оптимальный", "приемлемый" и "неприемлемый" [228]; а в новозеландском отчете используется "оптимальный контроль", "субоптимальный контроль", "недостаточно хороший контроль" и "выраженная утрата контроля" [239]. В этих системах классификации также используются различные критерии и пороговые значения.

Многомерные показатели, имеющие числовое выражение

Концепция обозначения контроля над астмой одним числом была принята несколькими исследовательскими группами. Разработано несколько систем оценки. Очевидным преимуществом числового многомерного показателя является то, что абсолютные числа и их изменения достаточно просты для понимания и регистрации пациентом и его окружением. Со временем понимание пациентом разницы между удовлетворительным и неудовлетворительным контролем может ассоциироваться с числами. Их также удобно использовать в программах самоведения [240].

Примерами числовых многомерных показателей являются Вопросник контроля над астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) [158], Тест контроля над астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) [225], Вопросник оценки лечения астмы (*Asthma Treatment Assessment Questionnaire* – АТАQ) [226] и Система балльной оценки контроля над астмой (*Asthma Control Scoring System* – АССS) [223] (табл. Е1). Ни в одном из этих многомерных показателей не оценивался удельный вес отдельных пунктов. Подобные многомерные показатели трудно сравнивать между собой, поскольку каждый из них содержит свой "золотой стандарт" хорошего контроля над астмой, а прямое сравнение между ними проводилось лишь в нескольких исследованиях [241–243].

Перед использованием многомерных показателей важно уточнить ограничения, налагаемые авторскими правами, и стоимость.

Вопросник контроля над астмой. Вопросник ACQ [158] был разработан *E.F.Juniper et al.* для оценки контроля над астмой в клинических исследованиях и клинической практике. Вопросы, основанные на ретроспективном сборе сведений за последние 7 дней, включают в себя одышку, ночные пробуждения, симптомы при пробуждении, ограничение физической активности, хрипы, частоту использования КДБА и добронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁, %_{долж.}). Каждый из 7 пунктов оценивается по 7-балльной шкале без определения удельного веса (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль); общий балл (от 0 до 6) является средним значением.

ACQ был валидизирован относительно качества жизни и общей врачебной оценки [81, 111, 158, 163, 233], МЗР составляет 0,5 [111]. Оптимальное пороговое значение "хорошего контроля" с использованием системы классификации "Достижение оптимального контроля над астмой" (GOAL) составляет $\leq 0,75$; значения $\geq 1,50$ соответствуют "недостаточно хорошему контролю" [233]. Сокращенные версии, не учитывающие потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) и / или ОФВ₁, не уступают по эффективности версии, состоящей из 7 пунктов [111, 233], и могут использоваться в первичном звене здравоохранения для самостоятельного заполнения пациентом [224] либо для пациентов, получающих длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА). Формулировки в валидизированной версии ACQ несколько отличаются от первоначально опубликованного варианта [158].

Недостатком ACQ является то, что у большинства пациентов общая сумма баллов не превышает 2,5, а сумма ≥ 4 баллов появляется только при тяжелых обострениях. Это указывает на необходимость изменения границ для отдельных показателей и интервалов между ними. Кроме того, вопросники могут быть более сложными и времяемкими, чем это необходимо, и следует проверять их приемлемость для первичного звена здравоохранения. Несмотря на то, что ACQ включает в себя добронходилатационный ОФВ₁ (прогностический фактор риска обострений), изменения этого компонента могут перекрываться остальными 6 пунктами о симптомах / потребности в бронходилататорах, как было показано в одном исследовании монотерапии ДДБА [61].

Тест контроля над астмой. АСТ был разработан *R.A.Nathan et al.* [225] и является торговой маркой *QualityMetric (Lincoln, Род-Айленд)*. Данный вопросник для самостоятельного заполнения пациентом включает в себя 5 пунктов: "одышка", "ночные пробуждения", "влияние на активность", "потребность в бронходилататорах" и "оценка пациентом контроля над астмой за последний месяц". Каждый пункт оценивается в баллах от 1 до 5, которые затем суммируются (общий балл – 5–25). Тест прост в использовании и может легко заполняться через Интернет [244] или по телефону [245]. Для детей в возрасте 4–11 лет разработана детская версия (С-АСТ; сумма баллов – 0–27) [246], которая включает в себя 4 вопроса для

ребенка ("как астма ведет себя сегодня?"; "симптомы при физической нагрузке"; "кашель"; "ночные пробуждения") с картинками-подсказками для ответов, а также 3 вопроса для родителей ("количество дней за последний месяц с дневными симптомами астмы"; "хрипы"; "ночные пробуждения из-за астмы").

Вопросник АСТ был валидизирован относительно оценки контроля специалистом и спирометрии [225, 240, 243], а также качества жизни [247]. Опубликованные пороговые значения для хорошо контролируемой и плохо контролируемой астмы составляют ≥ 20 и ≤ 15 соответственно [225, 243, 247]; для С-АСТ балл < 20 соответствует неконтролируемой астме [246]. Изменение балла АСТ на 1,88 соответствует изменению врачебной оценки контроля над астмой на 1 уровень [243]. Несмотря на то, что АСТ был переведен более чем на 40 языков, необходимы дополнительные исследования для подтверждения валидности на различных языках и в различных практических условиях. Размер, вид и простота использования как бумажной, так и электронной версии АСТ делают его удобной для самооценки. Польза АСТ при научных исследованиях требует дополнительного изучения.

В сравнительном исследовании АСТ и АСQ продемонстрировали сходную воспроизводимость, дискриминантную валидность и чувствительность / специфичность при выявлении плохо контролируемой астмы [243].

Вопросник оценки лечения астмы. АТАQ представляет собой вопросник для самостоятельного заполнения пациентом, разработанный *W.M. Vollmer et al.* [226] для оценки контроля над астмой в различных популяциях пациентов с целью изучения потребности в медицинской помощи и ее планирования [226, 248, 249], а также для клинического применения в здравоохранении [250]. АТАQ включает в себя вопросник контроля над астмой, состоящий из 4 пунктов (который нередко и называют АТАQ) и более длинный вопросник о проблемах в ведении астмы. "Составляющие" контроля за последние 4 нед. включают в себя: восприятие пациентом контроля над астмой; невыходы на работу; пропущенные дни школьных занятий или дни снижения повседневной физической активности вследствие астмы; ночные пробуждения из-за астмы; чрезмерное использование ингаляционных препаратов с быстрым началом действия. Для каждого вопроса приводится 2 варианта ответа. Суммарный балл составляет от 0 до 4, где 0 отражает отсутствие проблем с контролем, а 4 означает 4 проблемы с контролем. Все вопросы имеют одинаковый вес. Разработан АТАQ для детей и подростков (сумма баллов – 0–7) [251].

АТАQ валидизирован относительно основных вопросников оценки качества жизни (Краткая форма MOS SF-36, Респираторный вопросник Госпиталя св. Георгия (SGRQ) и AQLQ). Было показано, что он прогнозирует необходимость экстренной помощи при астме [248, 252]. Вопросник очень прост в применении. Ожидаются сообщения о его использовании в клинической практике и клинических исследованиях.

Система балльной оценки контроля над астмой. *L.-P. Boulet et al.* разработали АСSS с намерением создать более простой и "гибкий" метод документирования контроля над астмой [223]. АСSS включает в себя следующие компоненты: клинический, оцениваемый пациентом (дневные и ночные симптомы, потребность в КДБА и активность – все за последние 7 дней), и физиологический (ОФВ₁), а также число эозинофилов в индуцированной мокроте. Это единственный многомерный показатель, включающий в себя маркер воспаления в дыхательных путях. Общая сумма баллов представляет собой средний балл всех компонентов, выраженный в процентах, при этом 100 % соответствуют идеальному контролю. Однако авторы предполагают, что "врачи могут по-разному интерпретировать относительный вес каждого компонента", что открывает путь различным способам подсчета суммарного балла [253].

Сравнение АСSS с мини-AQLQ и АСQ проводилось в небольшом исследовании с участием 44 пациентов с астмой [223], при этом измерительные свойства вопросников были взяты из другого небольшого исследования ($n = 44$, из них у 28 – исследовали мокроту) [253]. Необходимо провести более крупное исследование для изучения влияния систематического или случайного исключения воспалительного компонента АСSS на его измерительные свойства и клиническую эффективность.

Резюме

Многомерные показатели разработаны для охвата различных и зачастую не зависящих друг от друга аспектов контроля над астмой. Они представляют собой попытку дать обобщенное представление о сложном клиническом состоянии. Большинство современных вопросников сосредоточены в большей степени на текущем клиническом контроле, а не на исходной активности заболевания. Их применение в клинических исследованиях дает возможность проводить числовые сравнения эффективности лечения. Однако их интерпретация в клинической практике не всегда прямолинейная, особенно если реакция отдельных составляющих разнонаправленная или некоторые пункты отсутствуют. Достигнут значительный прогресс в валидации этих методов для исследований и клинического использования. Пока неизвестно, можно ли улучшить результаты при определении удельного веса различных компонентов, особенно при прогнозировании будущего риска.

Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования

1. Многомерные показатели могут использоваться как основные конечные показатели в клинических исследованиях.
2. Многомерные показатели должны быть относительно простыми и удобными в применении. Они должны подходить для широкого круга пациентов и иметь возможность модификации для различных групп (например, детей).

3. Предпочтительны многомерные показатели, оценивающие контроль над астмой в простой цифровой форме. Число пунктов в многомерных показателях должно сводиться к минимуму; следует оценить вклад каждого пункта в информативность всего показателя.
4. Существующие многомерные показатели первоначально были валидизированы относительно мнения врача или других критериев текущего клинического контроля без определения удельного веса их компонентов. При таком подходе физиологические данные, например спирометрия, по-видимому, вносят небольшой вклад в реактивность или точность метода.
5. Показатели, описывающие достижение контроля, как с точки зрения полноты, так и длительности (например, недели хорошо контролируемой астмы), и показатели снижения контроля (например, недели плохо контролируемой астмы или обострения) содержат дополнительную, но другую информацию и должны использоваться совместно. Результаты этих конечных показателей должны выражаться как средним значением в группе, так и процентом участников, достигших целевого уровня контроля.
6. Категориальные многомерные показатели необязательно дают полное представление о контроле над астмой, особенно в отношении будущего риска.
7. Рекомендации по применению многомерных показателей ограничены недостаточной валидизацией в более широком спектре условий, при более длительном наблюдении и при различных фенотипах астмы, при разном уровне контроля и разных видах лечения.
8. Перед использованием любого из существующих многомерных показателей исследователи должны проверить условия его применения и стоимость. Вышеприведенные положения также применимы в клинических исследованиях в первичном звене здравоохранения.

Ключевые моменты и рекомендации: клиническая практика

Многомерные показатели не дают полной информации о клиническом состоянии пациента в данный момент. Врач во время консультации должен по-прежнему задавать дополнительные вопросы о других аспектах влияния астмы на пациента.

Вопросы применения у детей

1. Оценка контроля над астмой обычно основана на сообщениях родителей. Достоверность оценки симптомов с помощью вопросников может зависеть от слабого восприятия симптомов и источника получения информации (ребенок или родители).
2. Дни без симптомов являются хорошим конечным показателем для исследований астмы у детей; их

проще регистрировать, чем балльную оценку симптомов.

3. Поскольку решение о применении бронходилататора по потребности часто принимают родители, этот показатель может неточно оценивать контроль над астмой у маленьких детей.
4. Для применения в клинических исследованиях сегодня доступны специальные педиатрические версии распространенных вопросников по контролю над астмой, валидизированных для различных языков (например, АТАQ, АСТ). Однако их возможное применение в детской клинической практике требует тщательной оценки.
5. Целевой уровень контроля у детей зависит от безопасности длительного применения высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в данной возрастной группе. В связи с этим тщательная оценка риска и пользы может привести к приемлемости неполного симптоматического контроля над астмой.

Вопросы для дальнейших исследований

1. Необходимо валидизировать измерительные свойства многомерных показателей как в клинических исследованиях (группы пациентов), так и в крупных проспективных исследованиях "в реальной жизни" (отдельные пациенты), включая первичное звено здравоохранения, чтобы убедиться в их достоверности и клинической значимости результатов.
2. Необходимо дополнительные исследования, чтобы установить, улучшает ли проспективный мониторинг контроля над астмой с использованием многомерных показателей исходы астмы и / или прогноз будущего риска, а также приносит ли пользу добавление физиологического или воспалительного компонентов в многомерные показатели при конкретных фенотипах, например у пациентов, слабо воспринимающих симптомы, или с тяжелой астмой.
3. Необходимы дополнительные исследования для определения наиболее информативного многомерного показателя в первичном звене здравоохранения.

Биомаркеры воспаления дыхательных путей

В течение последних 15 лет возрастает интерес к неинвазивной оценке воспаления в дыхательных путях в дополнение к клиническому понятию контроля над астмой [254–256]. Разработано и валидизировано много потенциальных маркеров [254, 257–259]. Некоторые оценивались в клинических исследованиях, и появляется все больше доказательств того, что применение неинвазивных маркеров повышает эффективность терапии астмы [260–262].

Оценка воспаления в дыхательных путях быстро развивается, но не все новые методики достигли внедрения в клиническую практику. Авторы данного

документа сконцентрировали внимание на методологии анализа индуцированной мокроты, измерения фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}), анализа конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) и использования сывороточного эозинофильного катионного протеина (ЭКП). Непрямая оценка воспаления в дыхательных путях по подсчету эозинофилов в периферической крови имеет длительную историю и в ранних исследованиях считалась перспективной [168, 263]. Однако в последнее время этому маркеру уделяется мало внимания, поэтому в дальнейшем он не будет рассматриваться.

Индуцированная мокрота

Методы оценки и интерпретация. Методология получения и обработки индуцированной мокроты анализировалась Рабочей группой ERS в 2002 г. [264]. Этот метод не применяется у детей до 8 лет. В большинстве центров пригодную для анализа цитоспиновую мокроту получают у 80–90 % взрослых и несколько реже – у детей [265]. Относительным противопоказанием является исходно низкая функция легких ($ОФВ_1 < 1,0$ л); всем пациентам рекомендуется предварительный прием КДБА для профилактики бронхоспазма. Иногда в процессе получения индуцированной мокроты у пациентов возникает интенсивный кашель, приводящий к рвоте.

Протоколы получения индуцированной мокроты различаются в основном по выходным характеристикам ультразвукового небулайзера и обработке мокроты (отдельные сгустки мокроты или весь полученный образец). Обычно мокроту индуцируют с помощью ингаляции небулизированного гипертонического раствора хлорида натрия и обрабатывают муколитиком дитиотреитолом. Нет данных, что разные методы приводят к клинически значимой разнице в результатах (частоте получения информативных образцов или клеточном составе) [264, 266].

Основной результат анализа индуцированной мокроты – число различных клеток воспаления, выраженное в процентах, при ручном подсчете 400 воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и эпителиальных клеток) в окрашенном цитоспиновом препарате. Также регистрируют общее количество клеток, их жизнеспособность и степень контаминации плоскоклеточным эпителием [264]. Количество воспалительных клеток также можно выражать в виде общего числа (т. е. общее число клеток, умноженное на долю конкретных воспалительных клеток). Существует почти линейная зависимость между числом конкретных клеток и общим числом клеток, при доле клеток конкретного вида – до 80 %. При превышении этого уровня общее число клеток может оказаться более информативным для определения интенсивности воспаления; однако это менее повторяемый показатель, чем содержание клеток конкретного вида [254, 255]. Это может быть особенно важно при оценке нейтрофильного воспаления.

Супернатант (надосадочная жидкость) индуцированной мокроты может применяться для исследо-

вания молекулярных маркеров воспаления. В целом эта методика дает лучшие результаты для эффекторных медиаторов, чем для цитокинов, и для Th1-ассоциированных цитокинов, чем для цитокинов, связанных с Th2-ответом [264]. Анализ медиаторов в супернатанте мокроты внес важный вклад в изучение механизмов патологии дыхательных путей, но нет доказательств, что эти показатели улучшат понимание контроля над астмой, поэтому далее они не будут рассматриваться.

Нормальные значения и воспроизводимость. В 3 популяционных исследованиях изучались воспалительные клетки индуцированной мокроты у здоровых лиц; при этом нормальные значения были достаточно сходными с верхней границей нормального числа эозинофилов в мокроте – 1,9 % (табл. E2) [267–269]. В одном исследовании [269], включавшем в себя более широкую возрастную группу, отмечалось увеличение числа нейтрофилов в мокроте с возрастом, особенно у лиц старше 50 лет. Влияние возраста отмечено и у больных астмой, в связи с чем было предложено ввести поправку на возраст [270]. У здоровых лиц из группы контроля количество клеток каждого типа было близко к нормальному распределению. У пациентов с астмой кривая содержания эозинофилов в мокроте была смещена вправо. При логарифмическом преобразовании данные нормализовались должным образом, хотя для удаления нулевых значений ко всем числовым значениям необходимо прибавлять 0,2. Альтернативой является использование непараметрических методов. То же самое относится к общему числу клеток в мокроте.

Было проведено несколько расчетов воспроизводимости числа воспалительных клеток в индуцированной мокроте у одного и того же пациента (табл. E2) [255, 271, 272]. Стандартное отклонение для числа эозинофилов в мокроте у разных пациентов и у одного и того же пациента с астмой составило 0,75 и 0,4, соответственно (по логарифму 10). Коэффициенты внутрикласовой корреляции при повторных подсчетах числа клеток в различных лабораториях составили 0,79–0,99 для эозинофилов и 0,82–0,99 для нейтрофилов.

Исследование индуцированной мокроты в настоящее время доступно только в стационарах и специализированных лабораториях, и изменения этой ситуации не ожидается. Стоимость получения и обработки индуцированной мокроты в значительной степени обусловлена временными затратами технического персонала.

Реакция на лечение. У пациентов с астмой отмечается стойкое уменьшение числа эозинофилов в мокроте (в 2–7 раз) на фоне применения ГКС [273, 274] и повышение (до 7 раз) при воздействии аллергенов [275, 276], перед обострениями астмы [261] и после снижения дозы преднизолона [277]. Кривая доза–ответ для иГКС достигает плато при низких дозах, и у большинства пациентов дополнительный эффект при повышении дозы > 200 мкг в сутки (эквивалента беклометазона) незначителен [278, 279]. Снижение эозинофилии мокроты с течением време-

ни на фоне лечения иГКС до конца не изучено, но может отмечаться уже через 6 ч [280, 281]. Принято считать, что увеличение или уменьшение числа эозинофилов в мокроте в 2 раза клинически значимо [264]. Такое изменение числа эозинофилов имеет чувствительность 90 % для утраты контроля над астмой после отмены иГКС [282]. Отсутствует однозначная информация о лечении, влияющем на содержание в мокроте других воспалительных клеток, кроме эозинофилов.

Взаимосвязь между параметрами мокроты и другими клиническими показателями. Эозинофильное воспаление в дыхательных путях, определяемое как увеличение числа эозинофилов в мокроте выше нормы ($> 1,9\%$), наблюдается в различных клинических ситуациях. В одном мета-анализе / обзоре повышение числа эозинофилов в мокроте наблюдалось у 66–100 % больных астмой и до 40 % пациентов с изолированным хроническим кашлем [283]. Получены убедительные данные о взаимосвязи числа эозинофилов в мокроте с краткосрочной и долгосрочной эффективностью терапии ГКС вне зависимости от клинического состояния [273, 284–286]. Число эозинофилов в индуцированной мокроте $< 3\%$ обладает 100%-ной отрицательной прогностической ценностью для увеличения ОФВ₁ на $> 12\%$ в ответ на иГКС [287]. Все больше данных свидетельствуют о наличии значительной диссоциации между эозинофильным воспалением в дыхательных путях и симптомами / нарушением легочной функции при некоторых фенотипах астмы [3, 4, 260, 288].

В исследованиях, изучавших снижение дозы ГКС, однозначно показано, что увеличение эозинофилии мокроты прогнозирует развитие обострения [212, 277, 282, 289], а ведение больных, направленное на нормализацию числа эозинофилов в мокроте, сопровождается снижением количества тяжелых обострений астмы до 60 % [260, 261, 290], особенно у пациентов, получающих ДДБА, и пациентов с тяжелой астмой [261]. В этой популяции анализ индуцированной мокроты экономически оправдан [260]. Несмотря на то, что у большинства пациентов в первичном звене здравоохранения отмечается однонаправленная динамика симптомов и эозинофильного воспаления дыхательных путей, у пациентов, направляемых в стационары, эти процессы не совпадают [288]. Кластерный анализ показал, что при лечении, ориентированном на анализ мокроты, частота обострений в большей степени снижается у больных с преобладанием воспалительных изменений, тогда как снизить дозу иГКС в большей степени удается у больных с преобладанием симптомов астмы и слабой выраженностью воспаления [288]. Показано, что в большинстве клинических ситуаций число нейтрофилов в мокроте обратно пропорционально постбронходилатационному ОФВ₁ [270, 291].

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе

Точная взаимосвязь между Fe_{NO} и патологическим процессом при астме остается неясной [292]. Нарас-

тающее использование Fe_{NO} как суррогатного маркера наличия клинически значимой эозинофилии основано на достоверной корреляции Fe_{NO} с эозинофильным воспалением в дыхательных путях [293], хотя регистрируется много как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [294].

Методы измерения и интерпретация. Данная тема изучалась несколькими Рабочими группами [257, 295, 296]. Считается, что Fe_{NO} лучше всего измерять до проведения спирометрии при скорости выдоха 50 мл / с $\pm 10\%$ в течение как минимум 6 с и при давлении в ротовой полости от 5 до 20 см вод. ст. для обеспечения закрытия небной занавески. Результатом является концентрация NO в ppb (частицах на миллиард, эквивалентно нанолитрам на литр), регистрируется среднее значение из 2 или 3 измерений с разницей $\leq 10\%$ [297].

Выход NO можно рассчитать по концентрации NO в выдыхаемом воздухе (в ppb) и скорости выдоха (л / мин). Альвеолярную концентрацию NO можно рассчитать по выходу NO за несколько выдохов [298]. Альвеолярный NO может отражать воспаление в дистальных отделах легких; он увеличивается у пациентов с тяжелой астмой, а в одном исследовании альвеолярная концентрация NO уменьшалась при назначении пероральных, но не ингаляционных, ГКС [299]. Клиническое значение этого расчетного показателя до конца не установлено.

Нормальные значения и воспроизводимость. При использовании вышеописанных методов можно достоверно определить Fe_{NO} у детей [300] и взрослых [297, 301]. "Нормальные значения" приводятся во многих исследованиях [301–304]. Fe_{NO} часто повышается у лиц с atopическими заболеваниями [305] и снижается у курильщиков [306]. Пассивное курение вызывает только транзитное (~ 30 мин) уменьшение Fe_{NO} [307, 308]. У здоровых детей в возрасте до 17 лет Fe_{NO} повышалось пропорционально возрасту [300]. В одном исследовании увеличение Fe_{NO} с возрастом также наблюдалось у взрослых [309], но эти результаты не подтвердились. Широко распространено мнение о влиянии пола; в большинстве исследований (но не во всех) показано, что Fe_{NO} у мужчин был на 20–30 % выше, чем у женщин [302, 303, 310–312]. У женщин уровень Fe_{NO} также может зависеть от менструального цикла [313].

Должные величины помогают при использовании Fe_{NO} в диагностике. В этом случае необходимо учитывать пол, курение и atopический статус. Допустимое нормальное значение Fe_{NO} у здоровых взрослых не должно превышать 35 ppb; при удалении из анализа крайних значений эта величина снижается до 25 ppb и менее, а при удалении из анализа крайних значений и лиц с atopией – до 20 ppb и менее [297, 300]. У пациентов с неспецифическими респираторными симптомами, ранее не получавших ГКС, высокие значения Fe_{NO} (> 50 ppb) сопровождаются выраженным клиническим ответом на иГКС независимо от окончательного диагноза [314]. У пациентов с подтвержденным диагнозом астма должные значения вряд ли будут играть важную роль при

определении "нормального уровня" Fe_{NO} . У пациентов с астмой даже в клинически стабильном состоянии значения Fe_{NO} в целом выше, чем у здоровых лиц [63, 292]. В практике сравнения у конкретного пациента лучше всего проводить по результатам многократных (серийных) измерений, выполненных в клинически стабильном состоянии пациента.

Значения Fe_{NO} у здоровых лиц и у больных астмой приближаются к нормальному распределению. Стандартное отклонение между пациентами составляет приблизительно 10 ppb у здоровых лиц и 25 ppb у больных астмой [297]. Стандартное отклонение для отдельного пациента составляет приблизительно 1,6–2 ppb [297, 300]. Сведений о воспроизводимости логарифмически преобразованных данных нет.

Измерение Fe_{NO} требует дорогостоящего оборудования и в настоящее время возможно только в специализированных лабораториях, хотя в последние годы на рынке имеются более дешевые портативные анализаторы Fe_{NO} . Существует опасение, что при использовании разных анализаторов абсолютные значения могут различаться, что указывает на важность изучения нормальных значений [315, 316] и стабильности результатов с течением времени. Вариабельность значений Fe_{NO} между разными центрами, по видимому, аналогична вариабельности показателей у одного и того же пациента при использовании одинаковых анализаторов.

Реакция на лечение. Fe_{NO} увеличивается (примерно на 60 %) во время поздней фазы ответа на аллерген у пациентов с атопической астмой [317] и снижается в 2–4 раза на фоне применения ГКС у пациентов с астмой [279, 318, 319]. Данные о зависимости между снижением Fe_{NO} и дозой иГКС противоречивы. Имеющиеся сведения указывают на дозозависимый эффект при терапии низким дозами иГКС и отсутствие дополнительного эффекта на групповом уровне при дозе будесонида > 400 мкг в сутки [279, 320, 321]. Временная зависимость ответа на иГКС до конца не изучена. Время появления эффекта варьируется от 3 дней [321] до 8 недель [318]. По имеющимся данным, клинически значимым является изменение в 2 раза в любом направлении.

Взаимосвязь с другими конечными показателями. Fe_{NO} является достаточно надежным индикатором эозинофильного воспаления в дыхательных путях у большого числа больных с различными заболеваниями [294]. Данная взаимосвязь отсутствует у активных курильщиков [294]. Все больше данных свидетельствуют о наличии значительных расхождений между эозинофильным воспалением в дыхательных путях и симптомами / нарушением легочной функции у пациентов с астмой [3, 4, 260, 288], поэтому Fe_{NO} свидетельствует об эозинофильном заболевании, что невозможно подтвердить иными способами.

В одном исследовании снижения дозы ГКС при астме показано, что увеличение Fe_{NO} прогнозирует утрату контроля над астмой [63], но 2 других исследования были менее убедительными [212, 282]. В 2 других исследованиях у детей Fe_{NO} прогнозировал необходимость продолжения терапии иГКС у пациентов,

у которых астма казалась стабильной: после отмены иГКС повышение Fe_{NO} прогнозировало утрату контроля [322, 323], тогда как при сохранении низких значений Fe_{NO} отмена иГКС проходила успешно [323]. *A. Michils et al.* сообщили, что у пациентов с легкой астмой снижение Fe_{NO} на > 40 % обладало высокой (83 %) положительной прогностической ценностью в отношении улучшения показателей ACQ [324]. В 5 исследованиях изучались исходы астмы при коррекции дозы иГКС на основании Fe_{NO} [262, 325–328]. В 1 исследовании такой подход привел к снижению дозы иГКС по сравнению со стандартным клиническим протоколом лечения [262]. Исследование у детей показало, что ведение больных на основании значений Fe_{NO} сопровождалось улучшением БГР [325]. Во всех 3 исследованиях терапия, ориентированная на Fe_{NO} , приводила к снижению частоты обострений, но без статистической достоверности [262, 325, 326]. Такие результаты могут быть связаны с недостатками в дизайне или мощности исследований, но в целом сделано заключение о том, что оптимизация дозы иГКС не является основным показанием к измерению Fe_{NO} при неосложненной астме.

Конденсат выдыхаемого воздуха

Методы и интерпретация. Сбор КВВ и последующий анализ маркеров воспаления — одна из последних разработок в области неинвазивных технологий мониторинга астмы. Охлаждение выдыхаемого воздуха приводит к образованию конденсата, содержащего водяные пары, дыхательные капли и частицы. Конденсат собирают и анализируют с помощью общепринятых методик. Методологические аспекты сбора и анализа КВВ были освещены в обзоре Рабочей группы [258]. Современные методы сбора КВВ различаются в основном типом конденсора. Физические свойства поверхности конденсорных систем влияют на параметры собранного конденсата; не исключены значительные различия в частицах, собранных разными системами. На параметры КВВ существенно влияет контаминация слюной, т. к. многие медиаторы содержатся в слюне в высоких концентрациях [329].

В КВВ обнаружены многие маркеры воспаления. Чаще всего обращается внимание на маркеры оксидативного стресса — 8-изопростан и пероксид водорода, а также лейкотриены (цистеиниловые и В4) и рН. Реже исследуют цитокины (IL-6). Особенности измерения самых распространенных маркеров приведены в табл. Е3. Применение метаболомики может помочь в прояснении взаимосвязи между КВВ и другими маркерами контроля над астмой [330].

Сывороточный эозинофильный катионный протеин (ЭКП)

Методы и интерпретация. Описан стандартизованный метод сбора и обработки материала и исследования ЭКП [331]. Важными факторами являются температура хранения и время до проведения анализа. Вероятно, из-за того, что эозинофилы крови продолжают вырабатывать ЭКП *ex vivo* в отсутствие добавок, сывороточная концентрация ЭКП выше, чем

концентрация этилендиаминтетрауксусной кислоты в плазме. Желательно измерять сывороточную концентрацию ЭКП, т. к. она более точно позволяет дифференцировать норму и патологию [331]. Наблюдаются циркадные колебания сывороточной концентрации ЭКП, указывающие на необходимость стандартизации времени сбора материала для анализа [332]. Имеются данные о том, что основным фактором, определяющим сывороточный уровень ЭКП, является полиморфизм промоторов [333]. Нормальные значения ЭКП неодинаковы в разных популяциях; информация о влиянии курения, атопии и возраста противоречива [334–336]. При повторных измерениях у одного и того же пациента стандартное отклонение составляет 0,161 логарифмических единиц.

Сывороточная концентрация ЭКП увеличивается при воздействии аллергена или после проведения аллергопроб и снижается после элиминации аллергена и терапии ИГКС, однако она может быть менее чувствительной, чем число эозинофилов в мокроте или Fe_{NO} [337, 338]. Однако по сравнению с числом эозинофилов ЭКП в индуцированной мокроте [339] или сыворотке [339, 340] не отражает влияния лечения на хроническое течение астмы, что дает основание полагать, что сывороточный ЭКП не является очень чувствительным и надежным способом оценки эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Кроме того, сывороточная концентрация ЭКП не прогнозирует ответа на кортикостероидную терапию [341]. Наконец, в рандомизированном исследовании, сравнивавшем традиционный алгоритм ведения больных с астмой с алгоритмом, ориентированным на сывороточную концентрацию ЭКП, не выявлено уменьшения выраженности симптомов, несмотря на повышение доз ИГКС [342].

Ключевые моменты и рекомендации: биомаркеры в клинических исследованиях

Роль биомаркеров при астме включает в себя исходное определение фенотипа, оценку фоновой активности заболевания и прогнозирование риска дальнейшего течения.

Индуцированная мокрота

1. Индуцированная мокрота – простой и безопасный метод; технология получения индуцированной мокроты и ее обработки хорошо валидизирована, хотя требует определенного экспертного контроля.
2. Оценка эозинофильного воспаления дыхательных путей с помощью индуцированной мокроты дает дополнительную клинически важную информацию об эффективности ИГКС и предотвращении риска будущих обострений.
3. Уменьшение эозинофильного воспаления в дыхательных путях должно рассматриваться как дополнительный критерий контроля над заболеванием и снижения будущего риска, особенно у пациентов с тяжелой астмой. Эозинофильное воспаление в дыхательных путях должно оцени-

ваться в клинических исследованиях с участием данной популяции.

Fe_{NO}

1. Измерение Fe_{NO} позволяет легко получить информацию об активности заболевания, характеризующейся эозинофильным воспалением дыхательных путей, но положительная и отрицательная прогностическая ценность этого показателя для эозинофилии остается недостаточной.
2. Fe_{NO} не дает информации о других типах воспаления в дыхательных путях, что может создавать трудности при тяжелой астме, когда увеличивается значение нейтрофильного воспаления.
3. Клиническая ценность алгоритмов лечения, ориентированных на Fe_{NO} , изучена недостаточно. В настоящее время получено подтверждение роли этого показателя в установлении фенотипа респираторного заболевания, в частности в определении ответа на ГКС-терапию.
4. С логической и экономической точки зрения Fe_{NO} является единственным биомаркером, который можно использовать в клинических исследованиях астмы в первичном звене здравоохранения, хотя не исключено, что при усовершенствовании методики возрастет значение других методов, включая исследование индуцированной мокроты.

Ключевые моменты и рекомендации: клиническая практика

1. Следует по возможности использовать биомаркеры для получения информации об активности воспаления в дыхательных путях, которое в клинической практике нельзя определить другими способами.
2. Анализ индуцированной мокроты дает информацию о патофизиологии астмы, которая помогает подтвердить диагноз и выбрать лечение. Использование метода индуцированной мокроты для более подробной клинической оценки пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой экономически выгодно в специализированных клиниках.
3. Определение Fe_{NO} может использоваться в качестве суррогатного маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей. Его можно применять для оценки возможной эффективности кортикостероидной терапии.
4. Низкие значения Fe_{NO} (< 25 ppb у взрослых и < 20 ppb у детей) могут иметь особое значение при снижении дозы ГКС или для установления взаимосвязи между респираторными симптомами и эозинофильным воспалением в дыхательных путях.

Применение у детей

1. Опыт использования биомаркеров у детей с астмой ограничен, но они могут применяться в диагностике астмы и при подборе лечения в соответствии с фенотипом.

2. Fe_{NO} является прототипом применения биомаркеров у детей с астмой и может использоваться как критерий начала и отмены терапии иГКС, а также, возможно, для мониторинга эффективности лечения.
3. По рекомендованной методике одиночного выдоха Fe_{NO} может достоверно измеряться только у детей от 5 лет.
4. Индуцированную мокроту можно получить только у детей старше 8 лет (в 60–70 % случаев) в клинических условиях. Повторное получение индуцированной мокроты может быть затруднительным, т. к. многие дети не хотят повторять эту процедуру.

Вопросы для дальнейших исследований

1. Необходимы дальнейшие исследования для упрощения обработки и анализа мокроты с целью более широкого применения в клинических исследованиях.
2. Необходима дополнительная информация о целесообразности и эффективности лечения, ориентированного на число эозинофилов в мокроте, у больных с нетяжелой астмой.
3. Необходимы исследования того, какие изменения числа нейтрофилов в мокроте являются клинически значимыми.
4. Необходима дополнительная информация о целесообразности использования Fe_{NO} для мониторинга контроля над астмой.
5. Необходимо дополнительное исследование для выяснения взаимосвязи между биомаркерами и другими параметрами контроля над астмой для установления оптимальной частоты мониторинга и подтверждения клинической и экономической эффективности биомаркеров в первичном и других звеньях здравоохранения.
6. Необходимы дальнейшие исследования по валидации различных показателей КВВ и установления их взаимосвязи с другими показателями контроля над астмой. Этому может способствовать использование метаболомики. Необходимы исследования для выяснения, улучшают ли результаты анализа КВВ клиническое ведение или прогноз больных астмой.

Непрямые показатели контроля над астмой

Утрата контроля над астмой может привести к внеочередному обращению за медицинской помощью, снижению продуктивности работы и обучения и необходимости в дополнительных медикаментах. Внеплановое обращение за медицинской помощью может варьироваться от консультации в первичном звене до госпитализации, в т. ч. в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Подобные эпизоды имеют большое значение как для пациентов, так и для работников здравоохранения и представляют собой значительную экономическую нагрузку на общество. Оценка потребности в медицинской помощи то-

же является косвенным показателем контроля над астмой, что особенно ценно при невозможности прямой клинической оценки, например на популяционном уровне. Самым крайним непрямым показателем плохого контроля над астмой и ее обострениями является смертность, но она больше подходит в качестве конечного показателя при анализе административных баз данных (например, в организации здравоохранения), чем для клинических исследований. Установление причины смерти часто бывает затруднительным, особенно у пожилых пациентов.

В большинстве проведенных исследований не удалось определить никакой стандартной методологии для отчетности; данные о воспроизводимости, реактивности и взаимосвязях этих показателей ограничены.

Сообщения и рекомендации об использовании не прямых показателей контроля над астмой разделены на 4 группы: 1) консультации в первичном звене здравоохранения; 2) неотложная медицинская помощь и госпитализации; 3) применение ГКС в таблетках; 4) экономические результаты.

Уровни медицинской помощи

При использовании обращений за медицинской помощью как непрямого показателя контроля над астмой важно четко определить вид медицинской помощи, особенно при экономическом анализе. Это включает в себя понимание того, что системы здравоохранения в различных странах имеют разную структуру первичной и вторичной медицинской помощи. Первичную медицинскую помощь (т. е. начальную, или базовую помощь, к которой пациенты имеют прямой доступ) может оказывать врач общей практики, специалист или специально обученная медицинская сестра [343]. Понятие "специалист" неодинаково в различных системах здравоохранения. Во многих европейских странах, например, специалисты работают во вторичном звене здравоохранения, а первичную помощь оказывает семейный врач или врач общей практики. В других странах специалисты могут работать в общественных лечебных учреждениях, но не в стационарах. В настоящем документе понятие "первичная медицинская помощь" относится к клиническим консультациям, к которым пациенты имеют прямой доступ, а вторичная медицинская помощь включает в себя обращения в стационары, отделения неотложной помощи или аналогичные учреждения (т. е. классификация основана на видах учреждений, оказывающих медицинскую помощь, а не на квалификации медицинских работников).

Консультации в первичном звене здравоохранения

Консультации в первичном звене здравоохранения используются как конечный показатель при оценке контроля над астмой. В настоящее время не существует стандартной методологии или рекомендаций по проведению консультаций в первичном звене. В прошлом данный показатель оценивали следующим образом:

- все консультации по поводу астмы в первичном звене здравоохранения за единицу времени [344–347];
- незапланированные или экстренные консультации по поводу астмы в первичном звене здравоохранения за единицу времени [348–353].

Некоторые консультации в первичном звене здравоохранения отражают оптимальное ведение астмы, не только в плане повторных назначений, но и ввиду преимуществ планового активного осмотра пациента через регулярные промежутки времени перед случайными или нерегулярными осмотрами [354, 355]. Идеальная частота осмотров для каждого пациента зависит от тяжести заболевания и уровня контроля, поэтому в публикациях необходимо различать плановые и внеплановые консультации (или визиты в рамках исследования), т. к. только незапланированные посещения врача являются маркером плохого контроля над астмой.

Иногда консультации подразделяют в зависимости от квалификации медицинского работника, вида консультации или инициатора консультации таким образом:

- врач первичного звена, личная встреча [345, 347, 356, 357];
- медицинская сестра первичного звена (или другой медицинский работник), личная встреча [349, 358, 359];
- телефонная консультация [360];
- посещение пациента на дому [348];
- "плановая" консультация по инициативе врача / медицинского работника [361];
- консультация по инициативе пациента [348, 349, 353, 361, 362].

Оказание помощи медицинской сестрой и телефонные консультации широко распространены в одних странах, однако в других практически отсутствуют. Посещения пациента на дому по поводу астмы все реже встречаются во всех системах здравоохранения и, вероятно, нет необходимости указывать их отдельно.

В связи со значительными различиями в ведении повседневной документации в различных центрах даже в пределах одной страны нередко бывает трудно разграничить плановые, внеплановые и экстренные консультации. В публикациях обычно не приводится четкого определения внеплановых или экстренных консультаций, понятия их варьируются от административных (например, неотложный (в течение 24 ч) вызов врача) до клинических (например, консультация в связи с ухудшением течения астмы). Пациент и врач могут по-разному оценивать причину консультации, особенно при наличии у пациента сопутствующих заболеваний [363]. Рекомендуется при возможности использовать клиническое определение (т. е. внеплановая консультация по инициативе пациента из-за утяжеления астмы). Если это определение нельзя использовать, необходимо указать причину и дать другое определение.

В некоторых исследованиях указано количество / процент пациентов, которым потребовалась внепла-

новая консультация по поводу астмы за определенный промежуток времени (например, 1 год), в других – количество консультаций. Важно различать 1 длительный эпизод и повторные эпизоды плохого контроля / обострения. При наличии точной информации о частоте и датах внеплановых консультаций такой способ представления данных даст дополнительную информацию, кроме общего / среднего числа / медианы количества консультаций в изучаемых популяциях, поэтому необходимо указывать оба параметра.

Источник данных о внеплановых консультациях. В разных исследованиях использовались различные способы сбора данных о консультациях в первичном звене здравоохранения. Они включали в себя заполнение анкет врачом непосредственно во время консультации, ретроспективные вопросники, заполняемые пациентами [41, 350, 364] или врачами [361], бумажные или электронные клинические или административные базы данных [344, 345, 365, 366]. Результаты, полученные из различных источников, могут быть неодинаковыми, особенно если ответы пациента основаны на их воспоминаниях, а не на записях в момент консультации [363].

Для удобства и получения достоверной информации в клинических исследованиях можно использовать следующие методы сбора данных о внеплановой медицинской помощи (приведены ссылки на источники с примерами):

1. Стандартизированные анкеты, заполняемые врачом, с регистрацией симптомов, физиологических показателей и изменений терапии на момент консультации. Данный метод рекомендуется для получения наиболее надежной информации. Если он не используется, необходимо объяснить причину.
2. Анкеты, заполняемые пациентами вскоре после посещения врача (≤ 3 мес.) [27].
3. Ретроспективные анкеты, которые заполняет врач [361].
4. Ретроспективные анкеты, заполняемые пациентами. При возможности данные следует проверить по другим источникам.
5. Проверка повседневной медицинской или административной документации [344, 345, 366, 367]. Данный метод подходит для практических и наблюдательных исследований.
6. В отчетах о клинических исследованиях следует описывать тип, источник и определение данных, полученных при консультации (пример см. в электронном приложении).

Внеплановое использование вторичной медицинской помощи

Обычно хороший контроль над астмой не сопровождается внеплановой потребностью во вторичной медицинской помощи (т. е. госпитализациях или аналогичной помощи). В связи с высокой стоимостью вторичная медицинская помощь больше влияет на экономику здравоохранения. Однако исследования в области вторичной медицинской помощи при

астме требуют больших выборок и длительного времени, поэтому этот параметр зачастую не может использоваться в качестве основного конечного показателя.

Частота использования вторичной медицинской помощи различна и выше среди больных с тяжелой астмой. В исследованиях легкой и среднетяжелой астмы частота использования вторичной медицинской помощи составляет от 0,2 до 0,5 на 1 пациента в год [32, 48, 246, 368–370], при тяжелой астме данный показатель выше – 0,86 на 1 пациента в год [371]. Следует указывать, регистрировались ли обращения за неотложной помощью с последующей госпитализацией отдельно от общего числа обращений за неотложной помощью. Однако показания для направления в стационар неодинаковы в разных странах, что отражает общие различия в медицинской практике. Несмотря на то, что многие обращения за неотложной помощью среди больных астмой связаны с тяжелыми обострениями астмы с необходимостью назначения системных ГКС, некоторые визиты могут быть связаны с общим плохим самочувствием. Имеет смысл регистрировать обращения за вторичной медицинской помощью как общий показатель использования медицинской помощи в связи с плохим контролем над астмой, особенно при проведении исследований на популяционном уровне.

Рекомендуемый метод представления результатов – количество случаев на 1 пациента в год, выраженное как взвешенная средняя. Следует отдельно приводить данные об обращениях за неотложной помощью, госпитализациях в общее отделение и ОИТ. Повторные обращения с интервалом ≤ 7 дней рекомендуются расценивать как 1 эпизод. Абсолютная величина изменений в использовании вторичной медицинской помощи в целом невелика, т. к. данные явления наблюдаются нечасто. Перевод частоты обращений в число случаев на 100 пациенто-лет может дать ложное впечатление о значительных изменениях [368].

Регистрация данных о внеплановом использовании вторичной медицинской помощи относительно проста. Поскольку эти эпизоды случаются нечасто, сбор данных можно проводить по опросу пациентов и / или административной документации [363]. Если 1-й или 2-й диагноз закодирован как бронхиальная астма, высока вероятность того, что госпитализация, по крайней мере частично, была связана с астмой.

Применение системных ГКС

Ухудшение контроля над астмой или ее обострения могут потребовать применения дополнительных или экстренных лекарственных средств. В клинической практике к ним могут относиться несколько препаратов, в т. ч. бронходилататоры, но данный раздел ограничен применением системных ГКС (обычно таблетированных для взрослых, а также внутривенных или внутримышечных и в жидких лекарственных формах для маленьких детей) в качестве прямого показателя контроля над астмой.

Применение системных ГКС включает в себя как поддерживающую терапию пациентов с тяжелой астмой, так и короткие курсы лечения при плохом контроле над астмой или ее обострениях. ГКС могут быть назначены исследователем согласно протоколированным критериям или клинической ситуации, либо пациенты начинают принимать их самостоятельно согласно разработанному врачом плану самоведения. В настоящее время отсутствуют стандартные методы регистрации применения системных ГКС, "нормы" их использования также не существует. У небольшого числа пациентов с тяжелой астмой таблетированные ГКС могут назначаться для ежедневного приема. Чаще таблетированные ГКС назначают короткими курсами при ухудшении астмы. Таким образом, регулярный прием может отражать тяжесть астмы (необходимость регулярно принимать таблетированные ГКС для достижения контроля над симптомами и нормальной легочной функции, т. е. "трудноконтролируемую" астму [6]), тогда как потребность в коротких курсах ГКС является показателем контроля. Рабочая группа указала в качестве обязательного критерия тяжелых обострений астмы применение системных ГКС в течение ≥ 3 дней, поэтому данные по приему системных ГКС во многом будут соответствовать данным о тяжелых обострениях, но также будут включать в себя преждевременное прекращение пациентами более длительных курсов ГКС [372] или самостоятельный прием ГКС в течение коротких периодов времени.

Способ регистрации кратковременного применения системных ГКС в отчетах о клинических исследованиях далек от единообразия. В некоторых отчетах в качестве критерия утраты контроля указано количество пациентов, которым потребовалось назначить пероральные или системные ГКС [373], тогда как в других исследованиях необходимость в системных ГКС использовалась как критерий тяжелых приступов астмы без другой оценки тяжести [41, 364, 375]. Среди всех проанализированных исследований многие были слишком короткими для использования терапии системными ГКС в качестве конечного показателя [365, 366]. Если это происходило, то потребность в системных ГКС чаще всего выражалась средним числом курсов за единицу времени, обычно за год [27], но в некоторых исследованиях также приводился процент пациентов, которым потребовался курс ГКС [367], или длительность (в днях) приема таблетированных ГКС по поводу обострения [32].

Еще одной потенциальной проблемой, связанной с системными ГКС, является отсутствие количественной оценки дозы. Самым точным способом является пересчет на миллиграммы преднизолона, принятого за единицу времени пациентом. Однако в исследованиях не всегда четко указано, была ли доза ГКС стандартизована протоколом или определялась врачом; редко указывается продолжительность курса и способ регистрации частых повторных курсов. У пациентов, получающих регулярную поддерживающую терапию ГКС, трудно определить суточную дозу ГКС при обострениях, и в этих случаях

необходимо регистрировать дополнительное количество миллиграммов преднизолона, принятое за единицу времени пациентом.

Соответственно, в отсутствие убедительных доказательств того, что доза ГКС является более хорошим показателем контроля, чем необходимость в любом ГКС, рекомендуется регистрировать общее число курсов ГКС на 1 пациента в год, но одновременно во всех исследованиях необходимо указывать, были ли курсы стандартизованы или назначались врачом. У пациентов с поддерживающей терапией пероральными ГКС "курс" определяется как кратковременное повышение дозы с последующим снижением ее до исходного уровня. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи между курсами ГКС и госпитализациями.

Данные по экономике здравоохранения

В целом утрата контроля над астмой и ее обострения приводят к увеличению медицинских и немедицинских затрат и снижению качества жизни. Для отражения экономических последствий плохого контроля и медицинских вмешательств необходим полный и подробный расчет затрат, поддающихся количественной оценке. Данные об экономике здравоохранения часто собирают для поддержки местной или национальной страховой системы и возмещения затрат на лечение. Они включают в себя данные о прямых медицинских затратах (например, стоимость обращений за медицинской помощью, госпитализаций и лекарственных средств), а также данные о непрямы́х затратах на основании информации о пропущенных днях работы / учебы и качестве жизни со слов пациента. Данные о пропущенных днях работы / учебы используются в некоторых исследованиях в качестве конечного показателя (обычно образовательного, а не фармакологического характера), но, по-видимому, они плохо отражают контроль над астмой. Был разработан и валидизирован Вопросник оценки продуктивности работы (WPAI) для оценки влияния снижения продуктивности у больных астмой на экономику здравоохранения и для расчета экономического бремени, но WPAI не применяется для оценки исходов заболевания. *M.C.Reilly et al.* [375] первыми показали достоверность и воспроизводимость WPAI; позже WPAI стал использоваться как показатель бремени заболевания при астме [376].

Данные клинических и обсервационных исследований об использовании ресурсов здравоохранения применяются для создания агрегированных профилей потребности пациентов в медицинской помощи. Важно определять даты обращения за медицинской помощью для выделения эпизодов потребности в медицинской помощи (которые могут включать несколько визитов в лечебные учреждения). Затем эти данные объединяют со стоимостью единицы медицинской помощи в данном регионе, что позволяет рассчитать общую стоимость медицинской помощи. Данные о стоимости единицы медицинской помощи должны собираться не в рамках протокола клинического исследования, а в отдельном параллельном протоколе.

Обычно данные о затратах на медицинскую помощь выражают взвешенной средней или медианой стоимости на 1 пациента в год. Основные результаты экономического анализа должны выражаться в местной валюте, т. к. это более важно для выработки местной стратегии. Кроме того, для международных исследований или публикаций в международных журналах можно представить результаты в более распространенной валюте (доллар США или евро).

Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования

1. Консультации в первичном звене здравоохранения следует анализировать в виде взвешенной средней или медианы частоты на 1 пациента в год, отдельно для плановых и внеплановых консультаций. Только внеплановые консультации служат показателем плохого контроля над астмой; в это понятие должны входить консультации по инициативе пациента в связи с ухудшением астмы. При возможности необходимо использовать стандартизованные анкеты, заполняемые врачом во время визита пациента. Телефонные консультации и консультации медицинских сестер следует регистрировать отдельно.
2. Внеплановое использование вторичной медицинской помощи является информативным конечным показателем в тех популяциях, где данные явления наблюдаются относительно часто (т. е. у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой). Для получения достоверных данных продолжительность исследования должна быть ≥ 6 мес. Частоту следует выражать в виде среднего количества обращений за неотложной помощью по поводу астмы, среднего количества госпитализаций по поводу астмы и среднего количества госпитализаций в ОИТ по поводу астмы, в каждом случае в виде взвешенной средней на 1 пациента в год.
3. Применение системных ГКС (в таблетках, суспензии или инъекциях) является конечным маркером контроля и должно регистрироваться как общее число курсов на пациента в год, выраженное в виде взвешенной средней. У пациентов, получающих поддерживающую терапию пероральными ГКС, под "курсом" понимают кратковременное повышение дозы с последующим снижением ее до исходного уровня. Необходимо указывать, была ли продолжительность / доза курсов ГКС стандартизована или определялась врачом.
4. Данные об экономике здравоохранения. Необходим полный и подробный расчет медицинских и немедицинских затрат, включая пропущенные дни работы / учебы, для отражения экономического влияния плохого контроля над астмой на экономику здравоохранения. Для оценки затрат необходимы данные о национальных или местных ценах на медицинскую помощь и фармацевтическое обслуживание. С целью репрезентативности

стоимость единицы медицинской помощи должна оцениваться отдельно от клинического исследования.

Приведенные выше положения также относятся к клиническим исследованиям, проводимым в первичном звене здравоохранения.

Резюме для клинической практики

1. Консультации в первичном звене здравоохранения следует регистрировать при каждом визите пациента и классифицировать как плановые или внеплановые, а также по виду консультации (консультация в кабинете врача, визит врача на дом, телефонная консультация и т. д.). Следует указывать, кто осматривал пациента (врач, медицинская сестра, преподаватель и т. д.).
2. Необходимо регистрировать все направления пациентов с астмой в стационар и исход госпитализации, а также способ последующего наблюдения, чтобы при необходимости врач первичного звена мог вызвать пациента на осмотр.
3. Необходимо регистрировать все назначения системных ГКС по поводу обострений астмы. С пациентами, которым данные препараты назначаются в качестве резервных (для самостоятельного приема в будущем в соответствии с планами самоведения), следует оговаривать способ регистрации частоты и причин использования этих препаратов.
4. Необходимо фиксировать в документации копии медицинских документов, освобождающих от работы по причине астмы.

Вопросы применения у детей

1. Регистрация внеплановых обращений детей за медицинской помощью затруднена в связи с обращениями по поводу неспецифических респираторных симптомов, связанных с инфекциями дыхательных путей.
2. Детям при обострениях астмы часто, хотя нередко и необоснованно, назначают антибиотики и короткие курсы высоких доз ИГКС. Это следует учитывать при мониторинге респираторных эпизодов, которые могут быть связаны с астмой, особенно у маленьких детей.
3. Оценку немедицинских затрат вследствие плохого контроля над астмой следует проводить не только с учетом дней отсутствия ребенка в школе, но и снижения продуктивности работы родителей.
4. Определение потребности в медицинской помощи и немедицинских затрат в клинических исследованиях у детей и подростков лучше всего проводить по сообщениям родителей или опекунов, а не пациентов.

Вопросы для дальнейших исследований

1. Неясно, как и почему пациенты и врачи принимают решение о назначении / повышении дозы сис-

темных ГКС; значительно различаются методы регистрации данных показателей. Необходима дополнительная работа для выявления возможных объективных показателей, прогнозирующих необходимость назначения / повышения дозы ГКС, и уточнения, улучшает ли более подробная регистрация (например, в мг преднизолона на одного пациента в единицу времени) понимание или количественную оценку контроля над астмой.

2. Что касается пропусков ребенком школьных занятий и соответствующих родительских затрат, необходима дополнительная работа для уточнения факторов, влияющих на пропуски занятий, но не всегда отражающих только утрату контроля над астмой (т. е. зависящих от других социально-экономических причин).
3. Необходима дополнительная работа для выяснения, как экономическая оценка здравоохранения может учитывать имеющиеся различия систем здравоохранения в разных странах или регионах).

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ)

За последние десятилетия в клинические исследования стали включать общие или специально разработанные для астмы вопросники качества жизни для оценки эффективности лечения с точки зрения пациентов. Это было связано с тем, что, во-первых, некоторые эффекты лечения может определить только пациент; во-вторых, пациенты могут оценить единую общую перспективу эффективности лечения и, в-третьих, стандартизованная оценка более достоверна, чем неформальная беседа.

Качество жизни определяется как "функциональное влияние заболевания и его терапии на пациента по его собственным ощущениям" [377]. Оно включает в себя соматические ощущения (связанные с симптомами), физические и профессиональные функции, эмоциональное и психологическое влияние, а также социальную адаптацию. Хорошее самочувствие складывается из хорошего здоровья, безопасного социального и профессионального окружения, финансового благополучия, душевного равновесия, уверенности в себе и стабильных прочных внутрисемейных отношений. КЖСЗ можно рассматривать как компонент общего бремени хронического заболевания. Для оценки КЖСЗ следует использовать специально разработанные вопросники и дифференцировать получаемую с их помощью информацию об эффективности лечения от других субъективных представлений и клинических исходов.

Зачем оценивать КЖСЗ при астме?

В большинстве исследований, использовавших общие или специально разработанные для астмы вопросники, показано, что астма оказывает влияние на КЖСЗ [378, 379], при этом качество жизни хуже у больных с более тяжелой астмой [380]. Однако клинические исследования астмы часто концентри-

руются на исходах, которые важны для врача, например, на выраженности симптомов или легочной функции. Они не всегда отражают все характеристики заболевания. Например, отсутствуют данные о взаимосвязи воспалительных маркеров с КЖСЗ. Восприятие пациентом бремени его заболевания может кардинально отличаться от восприятия врача и зависеть от обстоятельств и жизненных ожиданий пациента. КЖСЗ может дать дополнительную оценку влияния плохого контроля над астмой и / или ее тяжести (т. е. трудностей в лечении [6]). Первоначально параметры КЖСЗ не были предназначены для использования в качестве конечных показателей в клинических исследованиях, но в настоящее время многие исследования используют КЖСЗ при оценке эффективности лечения, как фармакологической [52, 381, 382], так и нефармакологической [383], с целью установления общей выгоды для пациентов.

Интерпретация оценки КЖСЗ

Применение вопросников по КЖСЗ далеко от клинической практики и не существует четких рекомендаций по их использованию в рамках оценки контроля над астмой. КЖСЗ следует интерпретировать осторожно, т. к. рабочие характеристики вопросника (баллы, достоверность, воспроизводимость и реактивность) могут отличаться от исходного варианта в зависимости от задач исследования. Большинство астма-специфических вопросников по КЖСЗ оценивались по МЗР – минимально значимой разнице, ощущаемой пациентом как благоприятная, которая в отсутствие значимых побочных эффектов и чрезмерных затрат приведет к изменениям в тактике ведения пациентов [384–387]. Важно отметить, что МЗР для качества жизни часто оценивалась с позиции исследователя, но в настоящее время акцент смещается на позицию пациента исходя из концепции о том, что только пациент может судить, является ли данное различие важным.

Выбор вопросников по КЖСЗ

Выбор лучшего вопросника по КЖСЗ для использования в клинической практике или клиническом исследовании представляет собой трудную задачу. Следует выбрать наиболее адекватный, простой в использовании, максимально достоверный и чувствительный вопросник. Использование некоторых вопросников ограничено законами об авторских правах. На сайте ATS представлен полный перечень англоязычных общих и разработанных специально для астмы вопросников по КЖСЗ для взрослых и детей [388]. Несколько утвержденных вопросников по КЖСЗ описаны ниже и в табл. Е4. Все они были разработаны по сходным методикам и обладают похожей общей структурой и содержанием. Существует 2 типа вопросников: общие и специальные.

Общие вопросники по КЖСЗ

Общие вопросники КЖСЗ, например SF-36 [389, 390], были разработаны для заполнения пациентами при любых хронических заболеваниях. Они включа-

ют в себя такие пункты, как усталость, головная боль или желудочные расстройства. Их эффективность при астме является спорной. Реальное преимущество данных вопросников заключается в возможности сравнения бремени различных хронических заболеваний (например, астмы и артрита). Охватывая широкий спектр симптомов и видов деятельности, они лишком поверхностны, чтобы отразить реальную жизнь пациентов с астмой, поэтому их применение должно быть дополнено более специализированными методами. Ограничением общих вопросников является их неспособность выявлять специфические проблемы отдельных пациентов и слабая реакция на небольшие, но важные для пациента изменения качества жизни. По меньшей мере в 1 исследовании было показано, что вопросник SF-36 позволяет выявлять изменения "тяжести" астмы, а также эффекты лечения [391, 392]. Также были разработаны и утверждены общие вопросники по КЖСЗ для детей различного возраста [393, 394].

Оценка и содержание. Самым распространенным и валидизированным общим вопросником по КЖСЗ для взрослых является SF-36 [389, 390]. Он включает в себя 36 вопросов для оценки 3 основных характеристик здоровья и 9 концепций здоровья. Вопросник заполняется пациентами, и для этого требуется не более 10 мин. Вопросник был валидизирован и переведен на многие языки.

Должные значения, воспроизводимость и реактивность. Подсчет баллов в SF-36 достаточно сложен и включает в себя 8 шкал от 0 до 100 баллов. Чем выше сумма баллов, тем лучше состояние здоровья. SF-36 обладает хорошей внутренней согласованностью и достоверностью при поперечном исследовании у пациентов с астмой [391].

Сравнение с другими конечными показателями заболевания. Во многих исследованиях показана слабая или умеренная взаимосвязь между ограничением воздушного потока (по ОФV₁), респираторными симптомами и КЖСЗ. В 1 поперечном исследовании с участием пациентов с астмой различной тяжести коэффициент корреляции между ОФV₁ и показателем SF-36 составлял от 0,09 (для психического здоровья) до 0,40 (для физического статуса) [395].

Астма-специфические вопросники по КЖСЗ

В настоящее время существует несколько утвержденных вопросников по качеству жизни при астме. Они включают в себя функциональное ухудшение (физическое, эмоциональное, социальное и профессиональное), которое особенно важно для пациентов с астмой. Показано, что они гораздо более чувствительны к изменению качества жизни пациентов, чем общие вопросники по качеству жизни. Наиболее достоверные вопросники кратко описаны ниже; подробности приведены в табл. Е4.

AQLQ^{Juniper}. Стандартизованная версия AQLQ^{Juniper} представляет собой специальный вопросник для данного заболевания, состоящий из 32 пунктов. Показано, что он обладает сильными измерительными способностями и достоверностью в выявлении

функциональных ухудшений у взрослых с астмой [396, 397]. Пациенты оценивают свои ощущения за последние 2 нед. по 7-балльной шкале (от 1 балла – тяжелые нарушения – до 7 баллов – отсутствие нарушений). Рассчитываются общая сумма баллов AQLQ и средний балл для разных разделов ("симптомы", "активность", "эмоции" и "окружение"). МЗР составляет 0,5 баллов [383]. *AQLQ^{Juniper}* реагирует на эффективность лечения (исследования "до и после" и клинические исследования) [382, 398, 399]. Конструктивную валидность оценивали как с помощью традиционных методов оценки тяжести астмы, так и с помощью общих вопросников по качеству жизни. Показано, что *AQLQ^{Juniper}* коррелирует с такими вопросниками контроля над астмой, как ACQ [158] и АТАQ [226]. Изменения *AQLQ^{Juniper}* плохо коррелируют с изменениями ОФВ₁ [399].

Для исследований у детей *E.F. Juniper et al.* валидизировали Педиатрический вопросник по качеству жизни при астме (PAQLQ) [400] и Педиатрический вопросник по качеству жизни при астме для опекунов (PACQLQ) [401].

Мини-AQLQ. Данный вопросник представляет собой сокращенную версию *AQLQ^{Juniper}* и включает в себя 5 вопросов о симптомах, 4 – об ограничении активности, 3 – об эмоциональной функции и 3 вопроса об окружающих стимулах, ответы на которые оцениваются по такой же 7-балльной шкале, что и в AQLQ [402]. Мини-AQLQ обладает удовлетворительными измерительными свойствами, но не столь сильными, как оригинальный AQLQ.

AQLQ^{Marks}. Это вопросник из 20 пунктов для самостоятельного заполнения пациентами [403, 404], в результате чего рассчитывается как общая сумма баллов, так и суммы баллов по подшкалам для одышки, нарушений настроения, социальной дезинтеграции и беспокойства о здоровье, на основании средних значений баллов в каждом пункте. Чем меньше сумма баллов, тем выше качество жизни. При валидации показана хорошая кратковременная воспроизводимость этого вопросника. Вопросник имеет внутреннюю согласованность в выборке амбулаторных пациентов и в популяции пациентов с астмой. Ожидаемые корреляционные взаимосвязи с 3 маркерами тяжести астмы (спирометрией, бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и числом препаратов для лечения астмы) оказались слабыми [403].

Проводилась оценка достоверности и реактивности *AQLQ^{Marks}* у 44 взрослых пациентов с астмой [404]. Изменения баллов AQLQ достоверно коррелировали с изменениями выраженности симптомов и БГР, при этом отмечалась только тенденция к корреляции с изменениями вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ) и баллов шкалы Профиля влияния заболевания. *AQLQ^{Marks}* позволял выявлять различия между стабильными пациентами и пациентами с улучшением состояния ($p = 0,007$).

R.J. Adams et al. модифицировали *AQLQ^{Marks}* в вопросник из 22 пунктов с использованием 7-балльной шкалы Ликерта (МАQLQ-М) [406], инвертированной таким образом, что более высокие значения от-

ражали лучшее качество жизни. Взрослые пациенты со среднетяжелой астмой оценивались исходно и через 3 мес. наблюдения. В поперечном и продольном анализе выявлены более сильные взаимосвязи с балльной оценкой симптомов и самооценкой, чем с функцией легких, потребностью в лекарственных препаратах и медицинской помощи. Более высокие исходные показатели сопровождались снижением через 12 мес. риска госпитализаций и повторных обращений за неотложной помощью.

Вопросник "Жизнь с астмой" (LWAQ). LWAQ [407] содержит 68 вопросов об 11 составляющих астмы, полученных в ходе целенаправленных групповых обсуждений. Шкала содержит поправку на приобретенную ошибку, а также категорию ответа "неприменимо". Достоверность шкалы была показана при подтверждении ожидаемых групповых различий, воспроизводимость при повторных тестах составила 0,948. Опубликована сокращенная версия LWAQ [389].

Респираторный вопросник Госпиталя святого Георгия. SGRQ [408] представляет собой вопросник из 76 пунктов для самостоятельного заполнения пациентами, разработанный для оценки качества жизни при ХОБЛ. Он широко применяется в клинических исследованиях ХОБЛ [409], но также был валидизирован и используется при астме [408, 410, 411].

Вопросник астмы-20 (AQ20). AQ20 [412] был разработан как короткий и простой метод оценки состояния здоровья при астме с использованием 20 дихотомизированных ответов (да / нет) о влиянии астмы на жизнь, эмоции и активность пациента. AQ20 обладает высокой воспроизводимостью [413]. AQ20 коррелирует с *AQLQ^{Juniper}* ($r = -0,40$; $p < 0,001$) и SGRQ ($r = 0,46$; $p < 0,0001$) [414].

Роль КЖСЗ в определении эффективности терапии

В настоящее время роль КЖСЗ в клинических исследованиях связана с желанием спонсоров исследований включать подобные методы в процесс разработки лекарственного средства. Такие контролируемые органы, как ЕМЕА и FDA, проявили интерес к ориентированным на пациента конечным показателям, в особенности КЖСЗ, и FDA представила проект рекомендаций по облегчению развития надежных вопросников и использованию информации, полученной с помощью КЖСЗ.

В нескольких крупных клинических исследованиях астмы применялся *AQLQ^{Juniper}* как метод общей оценки влияния контроля над астмой [13, 415, 416]. В исследовании формотерола и ГКС (FACET) у отдельных пациентов в течение 12-месячного периода рандомизации корреляция между изменением клинических показателей и результатов AQLQ была слабой или умеренной (максимальный $r = 0,51$) [13].

В заключение следует отметить, что вопросники по КЖСЗ оценивают влияние астмы на пациента и дают, скорее, дополнительную, чем непосредственную, информацию о контроле над астмой или ее тяжести. Разработано и валидизировано несколько видов вопросников по КЖСЗ; для некоторых из них установлена МЗР балльной оценки КЖСЗ.

Необходима дальнейшая работа по определению особой роли вопросников по КЖСЗ в клинических исследованиях и разработке препаратов.

Ключевые моменты и рекомендации: клинические исследования

1. КЖСЗ представляет собой ориентированный на пациента показатель, отражающий общее влияние контроля над астмой и ее обострений на качество жизни. В клинических исследованиях астмы КЖСЗ следует использовать как отдельный метод.
2. Для корректной интерпретации динамики КЖСЗ для каждого валидизированного вопросника необходимо определять МЗР.
3. Потенциальное улучшение КЖСЗ на фоне лечения может нивелироваться за счет побочных эффектов лекарств или сопутствующих заболеваний.
4. При разработке и использовании вопросников необходимо учитывать культурные и образовательные различия.
5. Валидизированы общие вопросники по КЖСЗ и могут использоваться для сравнения влияния астмы и других хронических заболеваний.
6. Перед использованием вопросников в клинических исследованиях необходимо проверить наличие авторских прав и условий применения.
Все эти положения также применимы в клинических исследованиях в первичном звене здравоохранения.

Ключевые моменты и рекомендации: клиническая практика

1. Даже если в клинической практике официально не регистрируется КЖСЗ, врачи должны попытаться оценить проблемы, связанные с качеством жизни пациента.
2. Оценка КЖСЗ дает возможность исследовать неудовлетворенные нужды пациента и может облегчить достижение дальнейших целей ведения пациентов с астмой.

Применение у детей

1. Все вопросники по качеству жизни, специфические для конкретного заболевания и применяемые в педиатрических исследованиях, должны быть валидизированы в соответствующих возрастных группах.
2. Вопросник PAQLQ специально разработан для оценки качества жизни у детей с астмой и валидизирован на нескольких языках для детей в возрасте от 6 до 18 лет. Эти же авторы разработали специальный вопросник оценки качества жизни при астме для опекунов.
3. В каждом случае использования педиатрического вопросника по качеству жизни необходимо указывать, кто будет отвечать на вопросы — сам ребенок или опекающий его взрослый.

4. Вопросники, заполняемые самим ребенком, должны учитывать навыки чтения у ребенка. У детей в возрасте до 12 лет могут быть трудности с прочтением или пониманием вопросника без посторонней помощи.
5. В тех случаях, когда родители помогают детям отвечать на вопросы, ответы могут меняться. В связи с этим педиатрические вопросники ребенок должен заполнять либо сам, либо с помощью обученного персонала — в зависимости от условий протокола данного исследования.

Вопросы для дальнейших исследований

1. Необходимо сравнить информативность валидизированных вопросников по КЖСЗ и многомерных показателей контроля над астмой, а также других конечных показателей в клинических исследованиях и клинической практике.
2. Необходимо более точно определить динамику КЖСЗ во времени и частоту необходимых измерений. Рекомендуется провести долговременные исследования, т. к. обострения астмы могут влиять на КЖСЗ.
3. Следует изучить взаимосвязь между КЖСЗ и будущим риском нежелательных явлений, т. к. на КЖСЗ могут оказывать влияние факторы, определяющие поведение, например выполнение рекомендаций по лечению.
4. Необходимо дополнительно изучить роль КЖСЗ в процессе разработки новых методов лечения.
5. Необходимо уточнить в клинических исследованиях, влияет ли официальная оценка КЖСЗ в повседневной клинической практике на улучшение исходов заболевания.

Резюме и общие рекомендации

Рекомендации Рабочей группы основаны на разработке модели [6], объединяющей концепцию фенотипов астмы, активности заболевания, тяжести и контроля над астмой. "Контроль над астмой" определяется как степень уменьшения (или полного исчезновения) проявлений астмы на фоне лечения. Его следует оценивать не только по имеющимся клиническим признакам (симптомам, потребности в бронходилататорах и легочной функции), но и по определению риска неблагоприятного исхода для пациента (например, обострения или побочных эффектов лекарственной терапии) в будущем. "Тяжесть астмы" в настоящее время определяется интенсивностью лечения, необходимого для достижения удовлетворительного контроля над астмой; тяжелая бронхиальная астма подразумевает необходимость (а не только назначение или использование) высокоинтенсивного лечения, тогда как легкая бронхиальная астма может в достаточной степени контролироваться низкоинтенсивной терапией. На тяжесть астмы влияют исходная активность заболевания и фенотип пациента; оба эти параметра могут быть охарактеризованы с помощью

патофизиологических показателей, которые косвенно определяют будущий риск. Взаимосвязь между фенотипом, тяжестью и контролем над заболеванием определяется биомаркерами [6].

Обоснование и перечень показателей

В табл. 1 и 2 представлены общие рекомендации Рабочей группы для терапевтических исследований, посвященных влиянию лечения на контроль астмы. В табл. 1 обоснован выбор конечных показателей, а в табл. 2 приведен перечень отдельных показателей и их относительная значимость (необходимые, желательные и дополнительные). Как описано в разделе "Методология", рекомендации Рабочей группы основаны на определениях астмы и контроля над астмой с акцентом как на оптимизации текущего контроля, так и на минимизации будущего риска, а также свойствах и доступности каждого из исследований.

Рекомендации в табл. 1 и 2 в основном относятся к клиническим исследованиям у взрослых и подростков. В клинических исследованиях у детей в возрасте от 6 до 12 лет следует учитывать некоторые дополнительные соображения (например, не всегда возможен амбулаторный мониторинг легочной функции в данной возрастной группе). Подробности приводятся в педиатрических "врезках" в тексте данного документа.

Описанные выше принципы также подходят для оценки контроля над астмой в клинической практике. Отдельные рекомендации для клинической практики приведены в конце каждого раздела данного документа.

Выбор конечных показателей

Некоторые лечебные мероприятия оказывают принципиальное влияние на клинический контроль, другие – на будущий риск, а некоторые (например, средства, модифицирующие течение заболевания) могут влиять на оба показателя. Аналогичным образом, некоторые показатели предоставляют информацию о текущем клиническом контроле, другие – о будущих рисках, часть – о том и другом. В связи с этим нецелесообразно рекомендовать использование какого-либо 1 конечного показателя для оценки контроля над астмой. Это отражено в табл. 1 и 2.

В долговременных терапевтических исследованиях можно непосредственно измерить влияние лечения на некоторые из будущих рисков (например, риск обострения). Однако нецелесообразно увеличивать продолжительность всех исследований до степени, позволяющей непосредственно оценить эти явления, поэтому в краткосрочных исследованиях можно сделать косвенные заключения о некоторых из будущих рисков на основании измерения биомаркеров и физиологических показателей.

Таблица 1
Рекомендуемые конечные показатели контроля над астмой для клинических исследований: обоснование

	Определения	Методы наблюдения	Цели регистрации конечного показателя
Исходные характеристики	Исходные характеристики – это характеристики изучаемой популяции перед рандомизацией	<ul style="list-style-type: none"> Прямое измерение исходного значения; исходное значение (на рандомизационном визите или (для дневниковых показателей) в последние 2 нед. вводного периода) 	<ul style="list-style-type: none"> Оценить уровень контроля над астмой до начала лечения; охарактеризовать изучаемую популяцию в отношении фенотипа астмы и исходной активности заболевания; зарегистрировать исходные значения факторов прогноза* будущего риска
Конечные показатели для оценки эффективности лечения			
Текущий клинический контроль	Текущий клинический контроль над астмой – это степень уменьшения (или полного исчезновения) клинических проявлений астмы (симптомов, потребности в бронходилататорах, обструкции дыхательных путей) на фоне лечения	<ul style="list-style-type: none"> Прямое измерение уровня текущего клинического контроля над астмой в период исследования**; в каждом случае следует оценивать уровень контроля за предшествующие 1–4 нед. 	<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние лечения на уровень текущего клинического контроля; описать вариабельность эффективности лечения; выявить расхождения между текущим клиническим контролем и маркерами активности заболевания, например при маскировании монотерапией ДДБА или у пациентов, слабо ощущающих симптомы астмы
Будущий риск	Будущий риск представляет собой риск неблагоприятных исходов, например: обострений, плохого контроля над астмой или ускоренного снижения легочной функции, либо побочных эффектов лечения в ближайшем или отдаленном будущем	<ul style="list-style-type: none"> Прямое измерение, например, числа обострений или снижения постбронходилатационного ОФВ₁ на фоне длительной терапии**; непрямая оценка, основанная на вероятности – степени улучшения исходных факторов прогноза* будущего риска (косвенные показатели) на фоне лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Оценить влияние лечения на снижение частоты тех неблагоприятных исходов, которые могут быть непосредственно измерены в исследовании, например: в долговременных клинических исследованиях можно подсчитать число обострений в опытной и контрольной группах; прогнозировать влияние лечения на уменьшение тех неблагоприятных исходов, которые не могут быть оценены в данном исследовании (например, ввиду недостаточной продолжительности или мощности исследования для оценки основных неблагоприятных исходов), путем регистрации влияния лечения на факторы прогноза будущего риска*

Примечание: * – факторы прогноза – это факторы, которые можно изменить и которые, как было показано, связаны с повышением риска неблагоприятных исходов астмы в будущем (например, обострений, плохого контроля над астмой или ускоренного снижения легочной функции) и могут использоваться в качестве косвенных показателей в исследованиях, не позволяющих непосредственно оценить неблагоприятные исходы (примером прогностического фактора является FeNO, который, как было показано, связан с риском обострений); ** – в целом предпочтительнее регистрировать уровень контроля над астмой на протяжении всего исследования, а не только в конце периода лечения. Использование данных за весь период лечения позволяет охарактеризовать выраженность и скорость наступления ответа на лечение, степень изменения контроля и частоту обострений; все эти показатели важны для определения общего влияния лечения на пациента. Обычно контроль оценивается при каждом визите или (для дневниковых показателей) за периоды продолжительностью 1–4 нед. Полученные множественные данные для каждого пациента могут быть проанализированы в смешанной модели (или эквивалентными методами), что более предпочтительно, чем простое сравнение данных за весь период лечения.

Таблица 2
Рекомендуемые конечные показатели контроля над астмой для клинических исследований: перечень показателей

	Минимальный перечень показателей (необходимые)	Желательные	Дополнительные
Исходные характеристики¹	<ul style="list-style-type: none"> • Дни без симптомов²; • потребность в бронходилататорах²; • добронходилатационный ОФВ₁³; • постбронходилатационный ОФВ₁⁴; • многомерные показатели⁵; • качество жизни⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • Регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках⁷; • гиперреактивность дыхательных путей⁸; • биомаркеры⁹; • побочные эффекты лечения¹⁰; • анамнез обострений (сГКС, обращения за неотложной помощью, госпитализации)¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ на фоне лечения¹²
Конечные показатели для оценки эффективности лечения			
Текущий клинический контроль	<ul style="list-style-type: none"> • Дни без симптомов²; • потребность в бронходилататорах²; • многомерные показатели⁵; • обострения (в течение последних 1–4 нед.)¹³; • качество жизни⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ОФВ₁ на фоне лечения¹²; • регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках⁷; • непрямые показатели, например: применение ГКС, потребность в медицинской помощи 	<ul style="list-style-type: none"> • Биомаркеры⁹; • гиперреактивность дыхательных путей⁸; • постбронходилатационный ОФВ₁⁴
Будущий риск	<p>Для прямого измерения неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обострения¹³; • постбронходилатационный ОФВ₁⁴ (для оценки снижения легочной функции); • многомерные показатели⁵; • побочные эффекты лечения¹⁰ <p>Для не прямой оценки риска неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • добронходилатационный ОФВ₁³ (как фактор прогноза обострений) 	<p>Для прямого измерения неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • регистрация симптомов / потребности в бронходилататорах / легочной функции в дневниках⁷; • потребность в медицинской помощи (например, применение ГКС, обращения за неотложной помощью, госпитализации), смертность от астмы <p>Для не прямой оценки риска неблагоприятных исходов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гиперреактивность дыхательных путей⁸ (как фактор прогноза будущего риска); • биомаркеры⁹ (как фактор прогноза будущего риска) 	

Примечание: ¹ – исходные характеристики оцениваются во время рандомизационного визита или (для дневниковых показателей) за последние 2 нед. вводного периода; ² – дни без симптомов и потребность в β_2 -агонистах (дни без потребности в бронходилататорах и количество применений в день) можно оценить по записям в дневнике или вопроснику, заполняемому во время визита (или с помощью соответствующих формулировок в многомерной шкале). При использовании вопросника во время визита или многомерного показателя потребность в бронходилататорах и количество дней без симптомов оцениваются за период ≤ 4 нед. Дни без симптомов не могут использоваться в качестве конечного показателя в популяциях с очень частыми или очень редкими симптомами; ³ – добронходилатационный ОФВ₁ – это ОФВ₁, измеренный после соответствующей отмены коротко- и длительнодействующих бронходилататоров; ⁴ – постбронходилатационный ОФВ₁ – это ОФВ₁, измеренный через 15 мин после ингаляции 400 мкг альбутерола или его эквивалента. Отмена ДДБА или изучаемого препарата обязательна, т. к. считается, что после ингаляции 400 мкг альбутерола ОФВ₁ близок к плато; ⁵ – многомерные показатели: следует регистрировать не менее 1, предпочтительно 2 валидизированных многомерных показателя (например, ACQ, ATAQ, ACT). Условия использования следует согласовать с владельцем авторских прав; ⁶ – качество жизни само по себе не является показателем клинического контроля над астмой. Это показатель влияния контроля над астмой на самочувствие пациента. Условия использования следует согласовать с владельцем авторских прав; ⁷ – дневники должны быть валидизированы, при возможности следует использовать электронные дневники для улучшения качества и во избежание искажения данных. Самым часто регистрируемым в дневниках показателем легочной функции является утренний ПСВ; ⁸ – БГР – маркер активности заболевания и влияния лечения на течение заболевания. Она позволяет выявить несоответствие текущему уровню клинического контроля, например, при маскировании монотерапией ДДБА. При оценке эффективности лечения БГР также прогнозирует будущий риск (см. примечание к предыдущей таблице); ⁹ – биомаркеры (например, эозинофилы и нейтрофилы в мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе) определяют активность заболевания и эффективность лечения. Они позволяют выявить несоответствие текущему уровню клинического контроля, например, при маскировании монотерапией ДДБА. При оценке эффективности лечения некоторые биомаркеры также прогнозируют или служат косвенными показателями будущего риска. Банк ДНК позволяет оценить взаимодействие генов с окружающей средой, влияющее на будущий риск. Этот подход должен соответствовать местным этическим требованиям; ¹⁰ – побочные эффекты лечения: регистрируются побочные эффекты изучаемого препарата, лекарств, применяемых по потребности или для купирования обострений, а также все случаи отмены лечения вследствие нежелательных явлений. Обратите внимание на то, что некоторые побочные эффекты противоастматических препаратов (например, диспнея (иГКС) или изменения настроения (сГКС)) могут не восприниматься пациентами как “проблемы со здоровьем”, поэтому при использовании обычного вопросника возможна их недооценка; ¹¹ – в большинстве случаев анамнез предшествующих обострений нельзя сравнивать непосредственно с проспективно зарегистрированными обострениями в связи с ошибками, связанными со способностью пациента вспомнить предшествующее обострение, но они важны для характеристики пациентов при включении в исследование; ¹² – ОФВ₁ на фоне лечения – это ОФВ₁, измеренный без отмены изучаемого препарата. Для стандартизации измерение следует проводить через 6 ч после приема препарата. ОФВ₁ на фоне лечения значительно отличается от добронходилатационного ОФВ₁; только в исследованиях, где пациенты принимают ДДБА. В таких исследованиях предпочтение следует отдавать регистрации добронходилатационного ОФВ₁ (при отмене ДДБА), поскольку данный показатель представляет дополнительную информацию о будущем риске; ¹³ – тяжелые обострения определяются Рабочей группой как явления, требующие назначения сГКС на срок > 3 дней и / или госпитализации / неотложной помощи по поводу астмы с необходимостью назначения сГКС.

Как видно из табл. 2, во все клинические исследования, оценивающие влияние лечения на контроль над астмой, рекомендуется включать “минимальный” или “необходимый” набор конечных показателей для оценки как текущего клинического контроля, так и будущего риска. Каждый отчет об исследовании должен указывать, в какой степени удалось достичь обеих указанных целей лечения. Если в данное клиническое исследование невозможно включить показатели, относящиеся к “будущему риску”, необходимо учитывать это ограничение дизайна при формировании выводов.

В некоторых исследованиях рабочая гипотеза может потребовать измерения дополнительных или альтернативных показателей. Это исследования,

направленные в основном на изучение влияния терапии на течение заболевания или оценку отдельных фармакологических эффектов. Выбор основного конечного показателя в каждом исследовании может меняться в зависимости от вида лечения.

Необходимо с осторожностью интерпретировать существующие исследования или рекомендации, относящиеся к контролю над астмой, тяжести заболевания и его осложнениям, поскольку они могут отличаться от новых, разработанных Рабочей группой [6].

Будущие направления

Настоящая Рабочая группа представила новое определение основных положений о контроле и тяжести астмы [6], что позволит оптимизировать оценку

астмы. Новые определения являются каркасом для рекомендаций по оптимальной оценке контроля над астмой в клинических исследованиях. Однако это не окончательные ответы на вопросы, и общая картина еще может измениться. Дополнительную информацию принесут комплексные исследования, включающие в себя различные комбинации клинических, физиологических и / или патологических показателей, которые, как показано, могут улучшить прогноз для пациентов при ориентировании на них терапии. В свете современного многокомпонентного определения астмы единственного конечного показателя может оказаться недостаточно для оценки эффективности лечения. Существующие многомерные показатели контроля над астмой являются первым шагом на пути к развитию методов, объединяющих информацию о текущем клиническом контроле и будущих рисках, что отражает как пользу, так и неблагоприятные эффекты лечения. Эти методы должны быть достаточно простыми для использования в клинической практике и клинических исследованиях. Расширение данного подхода с включением биоинформационных технологий в крупных базах данных позволит выявить оптимальную комбинацию факторов, регистрируемых исходно или на ранних этапах лечения, которые позволят прогнозировать дальнейшее течение заболевания у данного пациента. Например, в недавнем исследовании *M.L. Osborne et al.* [66] окончательные модели, прогнозирующие потреб-

ность в экстренной помощи, значительно отличались от существующих клинических многомерных показателей.

Проводимые работы в области биомаркеров позволяют полагать, что некоторые маркеры воспаления в дыхательных путях должны включаться в многомерные показатели. Кластерный анализ позволил выявить клинические фенотипы, характеризующиеся несоответствием выраженности симптомов и воспаления в дыхательных путях и прогнозирующие эффективность лечения по анализу мокроты [288]. При таких относительно бессимптомных хронических заболеваниях, как артериальная гипертония и сахарный диабет, решение о назначении лечения основано в большей степени на биомаркерах, чем на симптомах [417], но их применение неоднозначно. Тем не менее биомаркеры могут в конечном итоге оказаться более подходящими показателями при бронхиальной астме, особенно при некоторых фенотипах. Этот подход уже принят для пациентов с астмой и слабым восприятием бронхообструкции [73]. Необходимо рассмотреть возможность того, что в будущем при назначении лечения высоко достоверный биомаркер может перевесить симптомы: не игнорируя бремя симптомов для пациента, мы не должны, тем не менее, ограничиваться рамками определения контроля над астмой, представленного в данном документе, или существующим ступенчатым подходом к лечению.

Литература

1. Woolcock A., Rubinfeld A.R., Seale J.P. et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Asthma management plan, 1989. Med. J. Aust. 1989; 151: 650–653.
2. National Heart Lung and Blood Institute. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1992; 5: 601–641.
3. Rosi E., Ronchi M.C., Grazzini M. et al. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 232–237.
4. Crimi E., Spanevello A., Neri M. et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 4–9.
5. National asthma education and prevention program expert panel report: 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart Lung and Blood Institute; 1997.
6. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.-P. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur. Respir. J. 2008; 32: 545–554.
7. Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 605–614.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2008 [Accessed June 2008]. Available from: www.ginasthma.com
9. National Heart Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007 [Accessed June 2008]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
10. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 2341–2351.
11. Lemiere C., Bai T., Balter M. et al. Adult asthma consensus guidelines update 2003. Can. Respir. J. 2004; 11: 9A–18A.
12. Lane S., Molina J., Plusa T. An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). Respir. Med. 2006; 100: 434–450.
13. Pauwels R.A., Lofdahl C.-G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.
14. Jorgensen I.M., Jensen V.B., Bulow S. et al. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. Pediatr. Pulmonol. 2003; 36: 142–147.
15. O'Byrne P., Cuddy L., Taylor D.W. et al. Efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids in patients considered to have mild asthma in primary care practice. Can. Respir. J. 1996; 3: 169–175.
16. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1392–1397.
17. Plaza V., Serrano J., Picado C. et al. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur. Respir. J. 2002; 19: 846–852.
18. Romagnoli M., Caramori G., Braccioni F. et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. Clin. Exp. Allergy 2007; 37: 552–557.

19. *Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al.* Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 594–599.
20. *Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A.* Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740–746.
21. *Lemanske R.F. Jr., Sorkness C.A., Mauger E.A. et al.* Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2001; 285: 2594–2603.
22. *Laviolette M., Malmstrom K., Lu S. et al.* Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast / Beclomethasone Additivity Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1862–1868.
23. *Vaquero M.J., Casan P., Castillo J. et al.* Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204–210. [Published erratum appears in *Thorax* 2003; 58: 370].
24. *Price D.B., Hernandez D., Magyar P. et al.* Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–216.
25. *Laloo U.G., Malolepsy J., Kozma D. et al.* Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480–1487.
26. *Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al.* Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 226–235. [Published erratum appears in *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 579].
27. *Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al.* and Start Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
28. *Virchow J.C. Jr., Prasse A., Naya I. et al.* Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 578–585.
29. *D'Urzo A.D., Chapman K.R., Cartier A. et al.* Effectiveness and safety of salmeterol in nonspecialist practice settings. *Chest* 2001; 119: 714–719.
30. *Chan-Yeung M., Chang J.H., Manfreda J. et al.* Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 889–893.
31. *Canonica G.W., Castellani P., Cazzola M. et al.* Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17: 239–247.
32. *Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al.* Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 819–828. [Published erratum appears in *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1191].
33. *O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al.* Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
34. *ten Brinke A., Sterk P.J., Masclee A.A.M. et al.* Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 812–818.
35. *Heinig J.H., Boulet L.P., Croonenborghs L., Mollers M.J.* The effect of high-dose fluticasone propionate and budesonide on lung function and asthma exacerbations in patients with severe asthma. *Respir. Med.* 1999; 93: 613–620.
36. *FitzGerald J.M., Becker A., Sears M.R. et al.* Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–556.
37. *Harrison T.W., Osborne J., Newton S., Tattersfield A.E.* Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–275.
38. *Levy M.L., Stevenson C., Maslen T.* Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax* 1996; 51: 1087–1092.
39. *Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. et al.* Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1043–1051.
40. *Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al.* Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2040–2052.
41. *Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al.* Longacting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2001; 285: 2583–2593.
42. *Lanier B.Q., Corren J., Lumry W. et al.* Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 154–159.
43. *Pifferi M., Baldini G., Marrazzini G. et al.* Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002; 57: 785–790.
44. *Barnes N.C., Miller C.J.* Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–483.
45. *Kavuru M., Melamed J., Gross G. et al.* Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1108–1116.
46. *Dennis S.M., Sharp S.J., Vickers M.R. et al.* Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000; 355: 1675–1679.
47. *Pont L.G., van der Werf G.T., Denig P., Haaijer-Ruskamp F.M.* Identifying general practice patients diagnosed with asthma and their exacerbation episodes from prescribing data. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 57: 819–825.
48. *Adams R.J., Boath K., Homan S. et al.* A randomized trial of peak-flow and symptom-based action plans in adults with moderate-to-severe asthma. *Respirology* 2001; 6: 297–304.
49. *Côté J., Cartier A., Malo J.-L. et al.* Compliance with peak expiratory flow monitoring in home management of asthma. *Chest* 1998; 113: 968–972.
50. *Wensley D., Silverman M.* Peak flow monitoring for guided selfmanagement in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 606–612.

51. Reddel H.K., Vincent S.D., Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005; 60: 164–167.
52. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. and Goal Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
53. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 842–846.
54. Aaron S.D., Fergusson D., Marks G.B. et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax* 2008; 63: 122–128.
55. Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 783–789.
56. Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B. et al. Budesonide / formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246–256.
57. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide / formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130: 1733–1743.
58. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 44–50.
59. Wenzel S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–813.
60. Reddel H., Ware S., Marks G. et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364–369. [Published erratum appears in *Lancet* 1999; 353: 758].
61. Jenkins C.R., Thien F.C.K., Wheatley J.R., Reddel H.K. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 36–44.
62. Sullivan S.D., Wenzel S.E., Bresnahan B.W. et al. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007; 62: 655–660.
63. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
64. Pijnenburg M.W.H., Bakker E.M., Lever S. et al. High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 920–925.
65. Gelb A.F., Flynn Taylor C., Shinar C.M. et al. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129: 1492–1499.
66. Osborne M.L., Pedula K.L., O'Hollaren M. et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the profile of asthma risk study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007; 132: 1151–1161.
67. Bailey W.C., Higgins D.M., Richards B.M., Richards J.M. Asthma severity: a factor analytic investigation. *Am. J. Med.* 1992; 93: 263–269.
68. Kerstjens H.A.M., Brand P.L.P., Jong P.M.D. et al. for the Dutch CNSLD Study Group. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. *Thorax* 1994; 49: 1109–1115.
69. Reddel H.K., Salome C.M., Peat J.K., Woolcock A.J. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1320–1325.
70. Green R.H., Brightling C.E., Woltmann G. et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: 875–879.
71. Jones P.W. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
72. Diette G.B., Patino C.M., Merriman B. et al. Patient factors that physicians use to assign asthma treatment. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1360–1366.
73. Rubinfield A.R., Pain M.C.F. The perception of asthma. *Lancet* 1976; 1: 882–884.
74. Leckie M.J. Anti-interleukin-5 monoclonal antibodies: preclinical and clinical evidence in asthma models. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2: 245–259.
75. Gibson P.G., Wong B.J.O., Hepperle M.J.E. et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin. Exp. Allergy.* 1992; 22: 525–532.
76. Combescure C., Chanez P., Saint-Pierre P. et al. Association pour la Recherche en Intelligence Artificielle group. Assessment of variations in control of asthma over time. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 298–304.
77. Bateman E.D., Bousquet J., Busse W.W. et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 2008; 63: 932–938.
78. Gibson P.G., Powell H., Ducharme F.M. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 344–350.
79. Reznik M., Sharif I., Ozuah P.O. Classifying asthma severity: prospective symptom diary or retrospective symptom recall? *J. Adolesc. Hlth* 2005; 36: 537–538.
80. Simmons M.S., Nides M.A., Rand C.S. et al. Trends in compliance with bronchodilator use between follow-up visits in a clinical trial. *Chest* 1996; 109: 963–968.
81. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. et al. Measuring asthma control. clinic questionnaire or daily diary? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1330–1334.
82. Reddel H.K., Toelle B.G., Marks G.B. et al. Analysis of adherence to peak flow monitoring when recording of data is electronic. *Br. Med. J.* 2002; 324: 146–147.
83. Santanello N.C., Barber B.L., Reiss T.F. et al. Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 646–651.
84. Santanello N.C., Demuro-Mercon C., Davies G. et al. Validation of a pediatric asthma caregiver diary. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 861–866.
85. Santanello N.C., Davies G., Galant S.P. et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80: 414–420.
86. Koop A., Mosges R. The use of handheld computers in clinical trials. *Control. Clin. Trials.* 2002; 23: 469–480.
87. Reddel H.K. Electronic monitoring of lung function in asthma: technical aspects, clinical applications. In: Gibson P.G., ed. *Monitoring asthma*. Boca Raton, FL: Taylor and Francis; 2005.
88. Reddel H.K., Ware S.I., Salome C.M. et al. Pitfalls in processing home electronic spirometric data in asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 853–858.
89. Palmblad M., Tiplady B. Electronic diaries and questionnaires: designing user interfaces that are easy for all patients to use. *Qual. Life Res.* 2004; 13: 1199–1207.

90. Goldsmith C.H. The effect of compliance distributions on therapeutic trials. In: Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., eds. Compliance in health care. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1979. 297–308.
91. Gwaltney C.J., Shields A.L., Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. Value Hlth 2008; 11: 322–333.
92. Fuhlbrigge A.L., Adams R.J., Guilbert T.W. et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1044–1049.
93. Magzamen S., Mortimer K.M., Davis A., Tager I.B. School-based asthma surveillance: a comparison of student and parental report. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16: 669–678.
94. Horak E., Grassl G., Skladal D., Ulmer H. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents. Pediatr. Pulmonol. 2003; 35: 23–28.
95. Dales R.E., White J., Bhumgara C., McMullen E. Parental reporting of childrens' coughing is biased. Eur. J. Epidemiol. 1997; 13: 541–545.
96. Levy M.L., Godfrey S., Irving C.S. et al. Wheeze detection: recordings vs assessment of physician and parent. J. Asthma 2004; 41: 845–853.
97. Michel G., Silverman M., Strippoli M.P.F. et al. Parental understanding of wheeze and its impact on asthma prevalence estimates. Eur. Respir. J. 2006; 28: 1124–1130.
98. Pao C.S., McKenzie S.A. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 945–949.
99. Stahl E. Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systematic review of clinical studies. Respir. Med. 2000; 94: 735–741.
100. Tasche M.J., van der Wouden J.C., Uijen J.H. et al. Randomised placebocontrolled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1–4-year-old children with moderate asthma. Lancet 1997; 350: 1060–1064. [Published erratum appears in Lancet 1998; 351: 376].
101. Sheikh A., Hurwitz B., Sibbald B. et al. House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care. B.M.C. Fam. Pract. 2002; 3: 12.
102. Slader C.A., Reddel H.K., Spencer L.M. et al. Double-blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. Thorax 2006; 61: 651–656.
103. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Peters S.P., Anthonisen N., Castro M. et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 2027–2039. [Published erratum appears in N. Engl. J. Med. 2007; 357: 728].
104. Lundborg M., Wille S., Bjerner L. et al. Maintenance plus reliever budesonide / formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide / formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22: 809–821.
105. Eggleston P.A., Malveaux F.J., Butz A.M. et al. Medications used by children with asthma living in the inner city. Pediatrics 1998; 101: 349–354.
106. Ferguson A.E., Gibson N.A., Aitchison T.C., Paton J.Y. Measured bronchodilator use in preschool children with asthma. Br. Med. J. 1995; 310: 1161–1164.
107. Kim K.T., Ginchansky E.J., Friedman B.F. et al. Fluticasone propionate versus zafirlukast: effect in patients previously receiving inhaled corticosteroid therapy. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85: 398–406.
108. Zetterstrom O., Buhl R., Mellem H. et al. Improved asthma control with budesonide / formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur. Respir. J. 2001; 18: 262–268.
109. Szeffler S.J., Boushey H.A., Pearlman D.S. et al. Time to onset of effect of fluticasone propionate in patients with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 780–788.
110. Santanello N.C., Zhang J., Seidenberg B. et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur. Respir. J. 1999; 14: 23–27.
111. Juniper E.F., Svensson K., Mork A.C., Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir. Med. 2005; 99: 553–558.
112. Enright P.L., Sherrill D.L., Lebowitz M.D. Ambulatory monitoring of peak expiratory flow: reproducibility and quality control. Chest 1995; 107: 657–661.
113. Chan D.S., Callahan C.W., Sheets S.J. et al. An Internet-based store-and-forward video home telehealth system for improving asthma outcomes in children. Am. J. Hlth Syst. Pharm. 2003; 60: 1976–1981.
114. Boezen H.M., Schouten J.P., Postma D.S., Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20–70 years. Eur. Respir. J. 1994; 7: 1814–1820.
115. Brouwer A.F., Roorda R.J., Brand P.L. Home spirometry and asthma severity in children. Eur. Respir. J. 2006; 28: 1131–1137.
116. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. Eur. Respir. J. 2005; 26: 153–161.
117. Gannon P.F.G., Newton D.T., Pantin C.F.A., Burge P.S. Effect of the number of peak expiratory flow readings per day on the estimation of diurnal variation. Thorax 1998; 53: 790–792.
118. Reddel H.K., Ware S.I., Salome C.M. et al. Standardization of ambulatory peak flow monitoring: the importance of recent beta2-agonist inhalation. Eur. Respir. J. 1998; 12: 309–314.
119. Ahrens R.C., Teresi M.E., Han S.H. et al. Asthma stability after oral prednisone: a clinical model for comparing inhaled steroid potency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1138–1145.
120. Busse W., Raphael G.D., Galant S. et al.; Fluticasone Propionate Clinical Research Study Group. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 461–468.
121. Reddel H.K., Belousova E.G., Marks G.B., Jenkins C.R. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. Prim. Care Respir. J. 2008; 17: 39–45.
122. Reddel H.K., Marks G.B., Jenkins C.R. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax 2004; 59: 922–924.
123. Brand P.L.P., Duiverman E.J., Waalkens H.J. et al.; Dutch CNSLD Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. Thorax 1999; 54: 103–107.

124. Noonan M.J., Chervinsky P., Brandon M. et al.; Montelukast Asthma Study Group. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1232–1239.
125. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N. et al.; Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 356: 273–278.
126. Boulet L.P., Cowie R.L., Negro R.D. et al. Comparison of once- with twice-daily dosing of fluticasone propionate in mild and moderate asthma. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 239–247.
127. Siersted H.C., Hansen H.S., Hansen N.-C.G. et al. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. The Odense Schoolchild Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 598–603.
128. Hetzel M.R., Clark T.J.H. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732–738.
129. Gibson P.G., Wlodarczyk J., Hensley M.J. Using quality-control analysis of peak expiratory flow recordings to guide therapy for asthma. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 488–492.
130. Levy M.L., Robb M., Allen J. et al. A randomized controlled evaluation of specialist nurse education following accident and emergency department attendance for acute asthma. *Respir. Med.* 2000; 94: 900–908.
131. Frey U., Brodbeck T., Majumdar A. et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667–670.
132. Boushey H.A., Sorkness C.A., King T.S. et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1519–1528.
133. Arets H.G., Kamps A.W., Brackel H.J. et al. Children with mild asthma: do they benefit from inhaled corticosteroids? *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1470–1475.
134. Lambert P.C., Burton P.R., Abrams K.R., Brooke A.M. The analysis of peak expiratory flow data using a three-level hierarchical model. *Stat. Med.* 2004; 23: 3821–3839.
135. Dorinsky P.M., Edwards L.D., Yancey S.W., Rickard K.A. Use of changes in symptoms to predict changes in lung function in assessing the response to asthma therapy. *Clin. Ther.* 2001; 23: 701–714.
136. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
137. Enright P.L., Beck K.C., Sherrill D.L. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 235–238.
138. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in pre-school children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1304–1345.
139. Cockcroft D.W., Jokic R., Marciniuk D.D., Fitzpatrick M.F. The current dilemma with spirometric inclusion criteria for asthma drug trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 226–228.
140. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
141. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 5–40.
142. Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 179–187.
143. Perez-Padilla R., Valdivia G., Muino A. et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42: 317–325.
144. Coates A.L., Desmond K.J., Demizio D., Allen P.D. Sources of variation in FEV₁. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 439–443.
145. Enright P.L., Lebowitz M.D., Cockcroft D.W. Physiologic measures: pulmonary function tests: asthma outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: S9–S18.
146. Kunzli N., Ackermann-Lieblich U., Keller R. et al. Variability of FVC and FEV₁ due to technician, team, device and subject in an eight centre study: three quality control studies in SAPALDIA. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 371–376.
147. Zeiger R.S., Dawson C., Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 376–387.
148. Paull K., Covar R., Jain N. et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999–2002. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39: 311–317.
149. Spahn J.D., Cherniack R., Paull K., Gelfand E.W. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 784–786.
150. Barnes N., Wei L.X., Reiss T.F. et al. Analysis of montelukast in mild persistent asthmatic patients with near-normal lung function. *Respir. Med.* 2001; 95: 379–386.
151. Huhti E., Poukkula A. Clinical comparison of fenoterol and albuterol administered by inhalation: a double-blind study. *Chest* 1978; 73: 348–351.
152. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
153. Zeiger R.S., Szeffler S.J., Phillips B.R. et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 45–52.
154. van Rensen E.L.J., Sont J.K., Evertse C.E. et al. AMPUL Study Group. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 837–841.
155. Tantisira K.G., Fuhlbrigge A.L., Tonascia J. et al.; Childhood Asthma Management Program Research Group. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1264–1271.
156. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 410–418.
157. Schatz M., Mosen D., Apter A.J. et al. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1049–1055.
158. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902–907.

159. Shingo S., Zhang J., Reiss T.F. Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 220–224.
160. Zhang J., Yu C., Holgate S.T., Reiss T.F. Variability and lack of predictive ability of asthma end-points in clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1102–1109.
161. Sharek P.J., Mayer M.L., Loewy L. et al. Agreement among measures of asthma status: a prospective study of low-income children with moderate to severe asthma. *Pediatrics* 2002; 110: 797–804.
162. Moy M.L., Israel E., Weiss S.T. et al. Asthma Clinical Research Network. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 924–929.
163. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Roberts J.N. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue beta2-agonist use? *Respir. Med.* 2001; 95: 319–323.
164. Lim S., Jatakanon A., John M. et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 22–30.
165. Covar R.A., Spahn J.D., Murphy J.R., Szeffler S.J.; Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 234–241.
166. Aburuz S., McElnay J., Gamble J. et al. Relationship between lung function and asthma symptoms in patients with difficult to control asthma. *J. Asthma* 2005; 42: 859–864.
167. Booth H., Richmond I., Ward C. et al. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 45–52.
168. Ulrik C.S., Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108: 10–15.
169. Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T., Kuntz K.M., Paltiel A.D.; CAMP Research Group. Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma. *Pediatrics* 2006; 118: e347–e355.
170. Li D., German D., Lulla S. et al. Prospective study of hospitalization for asthma: a preliminary risk factor model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 647–655.
171. Fuhlbrigge A.L., Kitch B.T., Paltiel A.D. et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 61–67.
172. Kitch B.T., Paltiel A.D., Kuntz K.M. et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875–1882.
173. Fuhlbrigge A.L. Asthma severity and asthma control: symptoms, pulmonary function, and inflammatory markers. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 1–6.
174. Thiadens H.A., De Bock G.H., Van Houwelingen J.C. et al. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV₁ in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999; 54: 1055–1060.
175. Covar R.A., Szeffler S.J., Martin R.J. et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J. Pediatr.* 2003; 142: 469–475.
176. Grazzini M., Scano G., Foglio K. et al. Relevance of dyspnoea and respiratory function measurements in monitoring of asthma: a factor analysis. *Respir. Med.* 2001; 95: 246–250.
177. Assefa D., Amin N., Dozor A.J. Effect of deep inspiration on airway caliber in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38: 406–412.
178. Hellinckx J., De Boeck K., Bande-Knops J. et al. Bronchodilator response in 3–6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 438–443.
179. Kanengiser S., Dozor A.J. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr. Pulmonol.* 1994; 18: 144–149.
180. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al.; ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 1026–1041.
181. Timonen K.L., Randell J.T., Salonen R.O., Pekkanen J. Short-term variations in oscillatory and spirometric lung function indices among school children. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 82–87.
182. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 53–83.
183. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D. et al. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050–1068.
184. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
185. Koskela H.O., Hyvarinen L., Brannan J.D. et al. Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma. *Chest* 2003; 124: 2171–2177.
186. Cockcroft D.W., Davis B.E. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1244–1248.
187. O'Connor G., Sparrow D., Taylor D. et al. Analysis of dose–response curves to methacholine: an approach suitable for population studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1412–1417.
188. Delacourt C., Lorino H., Fuhrman C. et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 965–972.
189. Malmberg L.P., Nikander K., Pelkonen A.S. et al. Acceptability, reproducibility, and sensitivity of forced expiratory volumes and peak expiratory flow during bronchial challenge testing in asthmatic children. *Chest* 2001; 120: 1843–1849.
190. Hargreave F.E., Ryan G., Thomson N.C. et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981; 68: 347–355.
191. Peat J.K., Salome C.M., Bauman A. et al. Repeatability of histamine bronchial challenge and comparability with methacholine bronchial challenge in a population of Australian schoolchildren. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 338–343.
192. Jayet P.-Y., Schindler C., Kunzli N. et al. Reference values for methacholine reactivity (SAPALDIA study). *Respir. Res.* 2005; 6: 131.
193. Fowler S.J., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J. Screening for bronchial hyperresponsiveness using metha-

- choline and adenosine monophosphate: relationship to asthma severity and beta(2)-receptor genotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1318–1322.
194. De Meer G., Heederik D.J., Brunekreef B., Postma D.S. Repeatability of bronchial hyperresponsiveness to adenosine-59-monophosphate (AMP) by a short dosimeter protocol. *Thorax* 2001; 56: 362–365.
 195. Chinn S., Burney P.G., Britton J.R. et al. Comparison of PD₂₀ with two alternative measures of response to histamine challenge in epidemiological studies. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 670–679.
 196. Inman M.D., Hamilton A.L., Kerstjens H.A. et al. The utility of methacholine airway responsiveness measurements in evaluating anti-asthma drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 342–348.
 197. Bel E.H., Zwinderman A.H., Timmers M.C. et al. The protective effect of a beta 2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 9–14.
 198. Rabe K.F., Jorres R., Nowak D. et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1436–1441.
 199. van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Molema J. et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with “corticosteroid naive” mild asthma: a metaanalysis. *Thorax* 1999; 54: 316–322.
 200. Currie G.P., Fowler S.J., Lipworth B.J. Dose response of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness: a meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 194–198.
 201. van Essen-Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J. et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and / or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 547–554.
 202. Doull L.J., Sandall D., Smith S. et al. Differential inhibitory effect of regular inhaled corticosteroid on airway responsiveness to adenosine 59 monophosphate, methacholine, and bradykinin in symptomatic children with recurrent wheeze. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23: 404–411.
 203. van den Berge M., Kerstjens H.A., Meijer R.J. et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC₂₀ of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC₂₀ of methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1127–1132.
 204. Ward C., Reid D.W., Orsida B.E. et al. Inter-relationships between airway inflammation, reticular basement membrane thickening and bronchial hyper-reactivity to methacholine in asthma; a systematic bronchoalveolar lavage and airway biopsy analysis. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 1565–1571.
 205. Boulet L.P., Turcotte H., Boutet M. et al. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 883–893.
 206. Xepapadaki P., Papadopoulos N.G., Bossios A. et al. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 299–304.
 207. Gilbert R., Auchincloss J.H. Jr. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990; 97: 562–565.
 208. Berkman N., Avital A., Breuer R. et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383–388.
 209. O’Byrne P.M., Inman M.D. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003; 123: 411S–416S.
 210. Palmer L.J., Rye P.J., Gibson N.A. et al. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 37–42.
 211. Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 220–227.
 212. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R. et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 406–412.
 213. O’Connor G.T., Sparrow D., Weiss S.T. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the Normative Aging Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 87–92.
 214. Grol M.H., Gerritsen J., Vonk J.M. et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years: a 30-year follow-up study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1830–1837.
 215. Limb S.L., Brown K.C., Wood R.A. et al. Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1213–1219.
 216. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. et al.; SAPALDIA Team. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61: 671–677.
 217. Szefler S.J., Phillips B.R., Martinez F.D. et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 233–242.
 218. Nuijsink M., Hop W.C.J., Sterk P.J. et al. Longterm asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 457–466.
 219. Sterk P.J. Heterogeneity of airway hyperresponsiveness: time for unconventional, but traditional, studies. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 2017–2018.
 220. Cox G., Miller J.D., McWilliams A. et al. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 965–969.
 221. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589–595.
 222. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Asthma control versus asthma severity. *J. Allergy Clin. Immunol* 1996; 98: 1016–1018.
 223. Boulet L.-P., Boulet V., Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122: 2217–2223.
 224. Ehlers P.-O., Nokela M., Stallberg B. et al. Brief questionnaires for patient-reported outcomes in asthma: validation and usefulness in a primary care setting. *Chest* 2006; 129: 925–932.
 225. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 59–65.
 226. Vollmer W.M., Markson L.E., O’Connor E. et al. Association of asthma control with health care utilization and

- quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1647–1652.
227. *Bateman E.D., Frith L.F., Braunstein G.L.* Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 588–595.
 228. *Roche N., Morel H., Martel P., Godard P.* Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma – adults and adolescents. *Respir. Med.* 2005; 99: 793–815.
 229. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, and Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. Attaining optimal asthma control: a practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: S3–S11. [Published erratum appears in *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 262].
 230. *Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W. et al.* Steering Committee and Investigators. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol / fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16: 155–161.
 231. *Bateman E.D., Clark T.J.H., Frith L. et al.* and Goal Investigators Group. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study. *J. Asthma* 2007; 44: 667–673.
 232. *Ferreira-Gonzalez I., Busse J.W., Heels-Ansdell D. et al.* Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2007; 334: 786.
 233. *Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D.* and The Goal Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100: 616–621.
 234. *Buhl R., Creemers J.P.H.M., Vondra V. et al.* Once-daily budesonide / formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2003; 97: 323–330.
 235. *Sorkness C.A., Lemanske R.F. Jr., Mauger D.T. et al.* Long-term comparison of 3 controller regimens for mild/moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 64–72. [Published erratum appears in *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 285].
 236. *Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M. et al.* The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control. Clin. Trials* 2004; 25: 286–310.
 237. *Baumgartner R.A., Martinez G., Edelman J.M. et al.* Distribution of therapeutic response in asthma control between oral montelukast and inhaled beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 123–128.
 238. *Spencer S., Mayer B., Bendall K.L., Bateman E.D.* Validation of a guideline-based composite outcome assessment tool for asthma control. *Respir. Res.* 2007; 8: 26.
 239. *Holt S., Kljakovic M., Reid J.* POMS Steering Committee. Asthma morbidity, control and treatment in New Zealand: results of the Patient Outcomes Management Survey (POMS), 2001. *N. Z. Med. J.* 2003; 116: U436.
 240. *Lenoir M., Williamson A., Stanford R.H., Stempel D.A.* Assessment of asthma control in a general population of asthmatics. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 17–22.
 241. *Thomas M., Kay S., Pike J. et al.* The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18: 41–49.
 242. *Wallenstein G.V., Carranza-Rosenzweig J., Kosinski M. et al.* A psychometric comparison of three patient-based measures of asthma control. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 369–377.
 243. *Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al.* Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 549–556.
 244. *Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T. et al.* Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1454–1461.
 245. *Kosinski M., Kite A., Yang M. et al.* Comparability of the Asthma Control Test telephone interview administration format with self-administered mail-out mail-back format. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 717–727.
 246. *Liu A.H., Zeiger R., Sorkness C. et al.* Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 817–825.
 247. *Schatz M., Mosen D.M., Kosinski M. et al.* Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am. J. Manag. Care* 2007; 13: 661–667.
 248. *Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al.* Association of asthma control with health care utilization: a prospective evaluation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 195–199.
 249. *Burton W.N., Connerty C.M., Schultz A.B. et al.* Bank One's worksite-based asthma disease management program. *J. Occup. Environ. Med.* 2001; 43: 75–82.
 250. *Patel P.H., Welsh C., Foggs M.B.* Improved asthma outcomes using a coordinated care approach in a large medical group. *Dis. Manag.* 2004; 7: 102–111.
 251. *Skinner E.A., Diette G.B., Algatt-Bergstrom P.J. et al.* The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Dis. Manag.* 2004; 7: 305–313.
 252. *Peters D., Chen C., Markson L.E. et al.* Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest* 2006; 129: 918–924.
 253. *LeBlanc A., Robichaud P., Lacasse Y., Boulet L.P.* Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy* 2007; 62: 120–125.
 254. *Pavord I.D., Pizzichini M.M., Pizzichini E., Hargreave F.E.* The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52: 498–501.
 255. *Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A. et al.* Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 308–317.
 256. *Scichilone N., Deykin A., Pizzichini E. et al.* Monitoring response to treatment in asthma management: food for thought. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1168–1177.
 257. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS / ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
 258. *Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. et al.* Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
 259. *Kharitonov S.A.* Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss. Med. Wkly* 2004; 134: 175–192.
 260. *Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721.

261. Jayaram L., Pizzichini M.M., Cook R.J. et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 483–494.
262. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163–2173.
263. Horn B.R., Robin E.D., Theodore J., Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 1152–1155.
264. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1s–52s.
265. Covar R.A., Spahn J.D., Martin R.J. et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 575–582.
266. Kips J.C., Peleman R.A., Pauwels R.A. Methods of examining induced sputum: do differences matter? *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 529–533.
267. Belda J., Leigh R., Parameswaran K. et al. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 475–478.
268. Spanevello A., Confalonieri M., Sulotto F. et al. Induced sputum cellularity: reference values and distribution in normal volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1172–1174.
269. Thomas R.A., Green R.H., Brightling C.E. et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest* 2004; 126: 1811–1814.
270. Woodruff P.G., Khashayar R., Lazarus S.C. et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 753–758.
271. Brightling C.E., Monterio W., Green R.H. et al. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir. Med.* 2001; 95: 999–1002.
272. in't Veen J.C., de Gouw H.W., Smits H.H. et al. Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2441–2447.
273. Pavord I.D., Brightling C.E., Woltmann G., Wardlaw A.J. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999; 353: 2213–2214.
274. Pizzichini M.M.M., Pizzichini E., Clelland L. et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1501–1508.
275. Pin I., Freitag A.P., O'Byrne P.M. et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1265–1269.
276. Pizzichini M.M., Kidney J.C., Wong B.J. et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 449–455.
277. Pizzichini M.M., Pizzichini E., Clelland L. et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 15–21.
278. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1144–1151.
279. Jatakanon A., Kharitonov S., Lim S., Barnes P.J. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108–114.
280. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
281. Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1143–1149.
282. Deykin A., Lazarus S.C., Fahy J.V. et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 720–727.
283. Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178–182.
284. Brightling C.E., Monteiro W., Ward R. et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–1485.
285. Brightling C.E., Ward R., Wardlaw A.J., Pavord I.D. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 682–686.
286. Jatakanon A., Uasuf C., Maziak W. et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1532–1539.
287. Bacci E., Cianchetti S., Bartoli M. et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129: 565–572.
288. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224.
289. Jatakanon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 64–72.
290. Chlumsky J., Striz I., Terl M., Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J. Int. Med. Res.* 2006; 34: 129–139.
291. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
292. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 731–765.
293. Taylor D.R., Pijnenburg M.W., Smith A.D., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817–827.
294. Berry M.A., Shaw D.E., Green R.H. et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 1175–1179.
295. Silkoff P.E. Recommendations for standardized procedures for the online and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
296. Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.
297. Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asth-

- matic adults and children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 433–438.
298. *Tsoukias N.M., George S.C.* A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 653–666.
 299. *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: 986–991.
 300. *Buchvald F., Baraldi E., Carraro S. et al.* Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1130–1136.
 301. *Olin A.-C., Bake B., Toren K.* Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL / s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131: 1852–1856.
 302. *Olivieri M., Talamini G., Corradi M. et al.* Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir. Res.* 2006; 7: 94.
 303. *Travers J., Marsh S., Aldington S. et al.* Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 238–242.
 304. *Dressel H., de la Motte D., Reichert J. et al.* Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir. Med.* 2008; 102: 962–969.
 305. *Gratziou C., Lignos M., Dassiou M., Roussos C.* Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 897–901.
 306. *Kharitonov S.A., Robbins R.A., Yates D. et al.* Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 609–612.
 307. *Yates D.H., Breen H., Thomas P.S.* Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1043–1046.
 308. *Maniscalco M., Di Mauro V., Farinaro E. et al.* Transient decrease of exhaled nitric oxide after acute exposure to passive smoke in healthy subjects. *Arch. Environ. Hlth* 2002; 57: 437–440.
 309. *Olin A.C., Rosengren A., Thelle D.S. et al.* Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006; 130: 1319–1325.
 310. *Jilma B., Kastner J., Mensik C. et al.* Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci.* 1996; 58: 469–476.
 311. *Tsang K.W., Ip S.K., Leung R. et al.* Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001; 179: 83–91.
 312. *Taylor D.R., Mandhane P., Greene J.M. et al.* Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respir. Res.* 2007; 8: 82.
 313. *Kharitonov S.A., Logan-Sinclair R.B., Busset C.M., Shinebourne E.A.* Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br. Heart J.* 1994; 72: 243–245.
 314. *Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al.* Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 453–459.
 315. *Muller K.C., Jorres R.A., Magnussen H., Holz O.* Comparison of exhaled nitric oxide analysers. *Respir. Med.* 2005; 99: 631–637.
 316. *Borrill Z., Clough D., Truman N. et al.* A comparison of exhaled nitric oxide measurements performed using three different analysers. *Respir. Med.* 2006; 100: 1392–1396.
 317. *Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J.* Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1894–1899.
 318. *Massaro A.F., Gaston B., Kita D. et al.* Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 800–803.
 319. *Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. et al.* Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
 320. *Jones S.L., Herbison P., Cowan J.O. et al.* Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 601–608.
 321. *Kharitonov S.A., Donnelly L.E., Montuschi P. et al.* Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 889–896.
 322. *Pijnenburg M.W., Hofhuis W., Hop W.C., De Jongste J.C.* Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215–218.
 323. *Zacharasiewicz A., Wilson N., Lex C. et al.* Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1077–1082.
 324. *Michils A., Baldassarre S., Van Muylem A.* Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 539–546.
 325. *Pijnenburg M.W., Bakker E.M., Hop W.C., De Jongste J.C.* Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 831–836.
 326. *Shaw D.E., Berry M.A., Thomas M. et al.* The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 231–237.
 327. *de Jongste J.C., Carraro S., Hop W.C. et al.* Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179:93–97.
 328. *Szefler S.J., Mitchell H., Sorkness C.A. et al.* Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1065–1072.
 329. *Montuschi P., Corradi M., Ciabattini G. et al.* Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 216–220.
 330. *Carraro S., Rezzi S., Reniero F. et al.* Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 986–990.
 331. *Venge P., Bystrom J., Carlson M. et al.* Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 1172–1186.
 332. *Wolthers O.D., Heuck C.* Circadian variations in serum eosinophil cationic protein, and serum and urine eosinophil protein X. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14: 130–133.
 333. *Noguchi E., Iwama A., Takeda K. et al.* The promoter polymorphism in the eosinophil cationic protein gene and its influence on the serum eosinophil cationic protein level. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 180–184.
 334. *Marks G.B., Kjellerby J., Luczynska C.M., Burney P.G.* Serum eosinophil cationic protein: distribution and repro-

- ducibility in a randomly selected sample of men living in rural Norfolk, UK. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 1345–1350.
335. Bjornsson E., Janson C., Hakansson L. et al. Serum eosinophil cationic protein in relation to bronchial asthma in a young Swedish population. *Allergy* 1994; 49: 730–736.
 336. Pizzichini E., Pizzichini M.M., Efthimiadis A. et al. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 539–544.
 337. Kips J.C., Pauwels R.A. Serum eosinophil cationic protein in asthma: what does it mean? *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 1–3.
 338. Currie G.P., Syme-Grant N.J., McFarlane L.C. et al. Effects of low dose fluticasone / salmeterol combination on surrogate inflammatory markers in moderate persistent asthma. *Allergy* 2003; 58: 602–607.
 339. Aldridge R.E., Hancox R.J., Cowant J.O. et al. Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood: effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 492–497.
 340. Visser M.J., Postma D.S., Brand P.L. et al. Influence of different dosage schedules of inhaled fluticasone propionate on peripheral blood cytokine concentrations in childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1497–1503.
 341. Meijer R.J., Postma D.S., Kauffman H.F. et al. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1096–1103.
 342. Lowhagen O., Wever A.M., Lusuardi M. et al. The inflammatory marker serum eosinophil cationic protein (ECP) compared with PEF as a tool to decide inhaled corticosteroid dose in asthmatic patients. *Respir. Med.* 2002; 96: 95–101.
 343. Dickinson J., Hutton S., Atkin A., Jones K. Reducing asthma morbidity in the community: the effect of a targeted nurse-run asthma clinic in an English general practice. *Respir. Med.* 1997; 91: 634–640.
 344. Balkrishnan R., Nelsen L.M., Kulkarni A.S. et al. Outcomes associated with initiation of different controller therapies in a Medicaid asthmatic population: a retrospective data analysis. *J. Asthma* 2005; 42: 35–40.
 345. Price D., Zhang Q., Kocevar V.S. et al. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 282–287.
 346. Senthilvelan A., Lawson J.A., Rennie D.C., Dosman J.A. Regular use of corticosteroids and low use of short-acting beta2-agonists can reduce asthma hospitalization. *Chest* 2005; 127: 1242–1251.
 347. Sheth K., Borker R., Emmett A. et al. Costeffectiveness comparison of salmeterol / fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 909–918.
 348. Hawkins G., McMahon A.D., Twaddle S. et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomized controlled trial. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1115.
 349. Kamps A.W., Roorda R.J., Kimpen J.L. et al. Impact of nurse-led outpatient management of children with asthma on healthcare resource utilisation and costs. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 304–309.
 350. Morice A.H., Wrench C. The role of the asthma nurse in treatment compliance and self-management following hospital admission. *Respir. Med.* 2001; 95: 851–856.
 351. Mortimer K.M., Redline S., Kattan M. et al. Are peak flow and symptom measures good predictors of asthma hospitalizations and unscheduled visits? *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31: 190–197.
 352. Schatz M., Zeiger R.S., Mosen D. et al. Improved asthma outcomes from allergy specialist care: a population-based cross-sectional analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1307–1313.
 353. Turner M.O., Taylor D., Bennett R., Fitzgerald J.M. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 540–546.
 354. Heard A.R., Richards I.J., Alpers J.H. et al. Randomised controlled trial of general practice based asthma clinics. *Med. J. Aust.* 1999; 171: 68–71.
 355. Schatz M., Rodriguez E., Falkoff R., Zeiger R.S. The relationship of frequency of follow-up visits to asthma outcomes in patients with moderate persistent asthma. *J. Asthma* 2003; 40: 49–53.
 356. Schermer T.R., Thoonen B.P., van den Bloom G. et al. Randomized controlled economic evaluation of asthma self-management in primary health care. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1062–1072.
 357. Warman K.L., Silver E.J., Stein R.E. Asthma symptoms, morbidity, and antiinflammatory use in inner-city children. *Pediatrics* 2001; 108: 277–282.
 358. Sturdy P.M., Butland B.K., Anderson H.R. et al. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax* 2005; 60: 909–915.
 359. Sullivan S.D., Buxton M., Andersson L.F. et al. Cost-effectiveness analysis of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1229–1236.
 360. Gruffydd-Jones K., Hollinghurst S., Ward S., Taylor G. Targeted routine asthma care in general practice using telephone triage. *Br. J. Gen. Pract.* 2005; 55: 918–923.
 361. McCowan C., Neville R.G., Ricketts I.W. et al. Lessons from a randomized controlled trial designed to evaluate computer decision support software to improve the management of asthma. *Med. Inform. Internet. Med.* 2001; 26: 191–201.
 362. Simons F.E., Villa J.R., Lee B.W. et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Pediatr.* 2001; 138: 694–698.
 363. Lee T.A., Fuhlbrigge A.L., Sullivan S.D. et al. Agreement between caregiver reported healthcare utilization and administrative data for children with asthma. *J. Asthma* 2007; 44: 189–194.
 364. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34: 632–638.
 365. Kemp J.P., Korenblat P.E., Scherger J.E., Minkwitz M. Zafirlukast in clinical practice: results of the Accolate Clinical Experience and Pharmacoepidemiology Trial (ACCEPT) in patients with asthma. *J. Fam. Pract.* 1999; 48: 425–432.
 366. Nathan RA, Bleecker ER, Kalberg C. A comparison of short-term treatment with inhaled fluticasone propionate and zafirlukast for patients with persistent asthma. *Am. J. Med.* 2001; 111: 195–202.
 367. Leflein J.G., Szeffler S.J., Murphy K.R. et al. Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cro-

- molyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial. *Pediatrics* 2002; 109: 866–872.
368. *Bisgaard H., Price M.J., Maden C., Olsen N.A.* Cost-effectiveness of fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler plus babyhaler spacer in the treatment of asthma in preschool-aged children. *Chest* 2001; 120: 1835–1842.
 369. *Corren J., Casale T., Deniz Y., Ashby M.* Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 87–90.
 370. *Wilson S.R., Yamada E.G., Sudhakar R. et al.* A controlled trial of an environmental tobacco smoke reduction intervention in low-income children with asthma. *Chest* 2001; 120: 1709–1722.
 371. *Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316.
 372. *Krishnan J.A., Riekert K.A., McCoy J.V. et al.* Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1281–1285.
 373. *Rosenthal R.R., Busse W.W., Kemp J.P. et al.* Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway hyperresponsiveness. *Chest* 1999; 116: 595–602.
 374. *Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al.* Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 787–794.
 375. *Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M.* The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353–365.
 376. *Chen H., Blanc P.D., Hayden M.L. et al.* TENOR Study Group. Assessing productivity loss and activity impairment in severe or difficult-to-treat asthma. *Value Hlth* 2008; 11: 231–239.
 377. *Erickson S.R., Kirking D.M.* Variation in the distribution of patient-reported outcomes based on different definitions of defining asthma severity. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1863–1872.
 378. *Jones P.W.* Quality of life measurement in asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 885–887.
 379. *Adams R., Wakefield M., Wilson D. et al.* Quality of life in asthma: a comparison of community and hospital asthma patients. *J. Asthma* 2001; 38: 205–214.
 380. *Chané P., Wenzel S.E., Anderson G.P. et al.* Severe asthma in adults: what are the important questions? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1337–1348.
 381. *Buhl R.* Omalizumab (Xolair) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respir. Med.* 2003; 97: 123–129.
 382. *Juniper E.F., Jenkins C., Price M.J., James M.H.* Impact of inhaled salmeterol / fluticasone propionate combination product versus budesonide on the health-related quality of life of patients with asthma. *Am. J. Respir. Med.* 2002; 1: 435–440.
 383. *Cote J., Cartier A., Robichaud P. et al.* Influence of asthma education on asthma severity, quality of life and environmental control. *Can. Respir. J.* 2000; 7: 395–400.
 384. *Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H.* Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials* 1989; 10: 407–415.
 385. *Jaeschke R., Guyatt G.H., Keller J., Singer J.* Interpreting changes in quality-of-life score in N of 1 randomized trials. *Control. Clin. Trials* 1991; 12: 226S–233S.
 386. *Schünemann H.J., Puhan M., Goldstein R. et al.* Measurement properties and interpretability of the Chronic Respiratory disease Questionnaire (CRQ). *COPD* 2005; 2: 81–89.
 387. *Schünemann H.J., Guyatt G.H.* Commentary-goodbye M(C)ID! Hello MID, where do you come from? *Hlth Serv. Res.* 2005; 40: 593–597.
 388. American Thoracic Society. Quality of life resource. 2007 [Accessed June 2008]. Available from: <http://www.atsqol.org>
 389. *Ried L.D., Nau D.P., Grainger-Rousseau T.J.* Evaluation of patient's Health-Related Quality of Life using a modified and shortened version of the Living With Asthma Questionnaire (ms-LWAQ) and the medical outcomes study, Short-Form 36 (SF-36). *Qual. Life Res.* 1999; 8: 491–499.
 390. *Keller S.D., Bayliss M.S., Ware J.E. Jr. et al.* Comparison of responses to SF-36 Health Survey questions with one-week and four-week recall periods. *Hlth Serv. Res.* 1997; 32: 367–384.
 391. *Bousquet J., Knani J., Dhivert H. et al.* Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 questionnaire. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 371–375.
 392. *Sato S., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Possible maximal change in the SF-36 of outpatients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *J. Asthma* 2004; 41: 355–365.
 393. *Simeoni M.-C., Schmidt S., Muehlan H. et al.,* Disabkids Group. Field testing of a European quality of life instrument for children and adolescents with chronic conditions: the 37-item DISABKIDS Chronic Generic Module. *Qual. Life Res.* 2007; 16: 881–893.
 394. *Raat H., Landgraf J.M., Oostenbrink R. et al.* Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQQL) in a general population and respiratory disease sample. *Qual. Life Res.* 2007; 16: 445–460.
 395. *Carranza Rosenzweig J.R., Edwards L., Lincourt W. et al.* The relationship between health-related quality of life, lung function and daily symptoms in patients with persistent asthma. *Respir. Med.* 2004; 98: 1157–1165.
 396. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al.* Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76–83.
 397. *Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al.* Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999; 115: 1265–1270.
 398. *Juniper E.F., Price D.B., Stampone P.A. et al.* Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional clinical beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002; 121: 1824–1832.
 399. *Juniper E.F., Svensson K., O'Byrne P.M. et al.* Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with or without formoterol. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1038–1043.
 400. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H. et al.* Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res.* 1996; 5: 35–46.
 401. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H. et al.* Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual. Life Res.* 1996; 5: 27–34.

402. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Cox F.M. et al.* Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 32–38.
403. *Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J.* A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45: 461–472.
404. *Katz P.P., Eisner M.D., Henke J. et al.* The Marks Asthma Quality of Life Questionnaire: further validation and examination of responsiveness to change. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52: 667–675. [Published erratum appears in *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 106–107; PMID: 11246517].
405. *Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J.* An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46: 1103–1111.
406. *Adams R.J., Ruffin R.E., Smith B.J.* Validity of a modified version of the Marks Asthma Quality of Life Questionnaire. *J. Asthma* 2000; 37: 131–143.
407. *Hyland M.E.* The Living with Asthma Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85:13–16; discuss. 33–37.
408. *Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
409. *Puhan M.A., Guyatt G.H., Goldstein R. et al.* Relative responsiveness of the Chronic Respiratory Questionnaire, St. Georges Respiratory Questionnaire and four other health-related quality of life instruments for patients with chronic lung disease. *Respir. Med.* 2007; 101: 308–316.
410. *Barley E.A., Jones P.W.* A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 591–596.
411. *Sanjuas C., Alonso J., Prieto L. et al.* Health-related quality of life in asthma: a comparison between the St. George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Qual. Life Res.* 2002; 11: 729–738.
412. *Barley E.A., Quirk F.H., Jones P.W.* Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument. *Respir. Med.* 1998; 92: 1207–1214.
413. *Barley E.A., Jones P.W.* Repeatability of a Rasch model of the AQ20 over five assessments. *Qual. Life Res.* 2006; 15: 801–809.
414. *Quirk F.H., Jones P.W.* Back to basics: how many items can adequately represent health-related QoL in airways disease. *Eur. Respir. Rev.* 1997; 7: 50–52.
415. *Buhl R., Hanf G., Soler M. et al.* The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1088–1094.
416. *Bateman E.D., Bousquet J., Keech M.L. et al.* The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 56–62.
417. *Dahl R., Gyrd-Hansen D., Kristiansen I.S. et al.* Can postponement of an adverse outcome be used to present risk reductions to a lay audience? A population survey. *B.M.C. Med. Inform. Decis. Mak.* 2007; 7: 8.
418. *Woolcock A.J.* What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin. Exp. Allergy. Rev.* 2001; 1: 62–64.

Поступила 02.07.10
УДК 616.248-07-08