

Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее

С.Н.Авдеев^{1, 8}, З.Р.Айсанов², А.С.Белевский², А.М.Кулбаисов³, О.М.Курбачева⁴, И.В.Лещенко⁵, Н.М.Ненашева⁶, Р.С.Фассахов⁷

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»: 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 7 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Кулбаисов Амиржан Магажанович – к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; тел.: (3532) 31-04-87; e-mail: kul60@yandex.ru

Курбачева Оксана Михайловна – д. м. н., профессор, заведующий отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Фассахов Рустем Салахович – д. м. н., профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Резюме

При легком течении бронхиальной астмы (БА) часто отмечается недостаточно серьезное отношение врачей и больных к указанному заболеванию по причине редких и не причиняющих особых неудобств клинических проявлений. При БА легкой степени вероятность тяжелых обострений вплоть до астматического статуса врачами недооценивается, а у пациентов часто отмечается очень низкая приверженность назначенному лечению. Также существуют проблемы своевременного выявления, правильной диагностики и подбора адекватной терапии БА врачами первичного звена, к которым в первую очередь обращаются такие больные. Парадокс БА, лечение хронического воспалительного заболевания короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) приводит к чрезмерной зависимости от скоропомощных препаратов и недостаточной приверженности поддерживающей противовоспалительной терапии, что может явиться причиной обострений и летального исхода у пациентов с БА легкой степени. При этом лечение КДБА в виде монотерапии следует ограничить. Для улучшения диагностики и лечения БА необходимо создание доступных и удобных в реальной практике вопросников, алгоритмов и схем терапии, прежде всего для врачей первичного звена. Изменению парадигмы в лечении больных легкой БА по влиянию на риск обострения, контроль над симптомами БА, степень воспаления дыхательных путей и экономическую эффективность будет способствовать положительные результаты исследований применения комбинации препаратов будесонид / формотерол Турбухалер® в новом режиме по требованию.

Ключевые слова: бронхиальная астма легкой степени, ингаляционные глюкокортикостероиды, короткодействующие бронходилататоры, комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами по требованию, будесонид / формотерол.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093 / 0869-0189-2018-28-1-84-95

Mild bronchial asthma: the present and the future

Sergey N. Avdeev^{1, 8}, Zaurbek R. Aisanov², Andrey S. Belevskiy², Amirzhan M. Kulbaisov³, Oksana M. Kurbacheva⁴, Igor' V. Leshchenko⁵, Natal'ya M. Nenasheva⁶, Rustem S. Fassakhov⁷

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

3 – Orenburg State Regional Teaching Hospital No.2: ul. Nevel'skaya 24, Orenburg, 460000, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

5 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

7 – Kazan (Privolzhskiy) Federal University: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Russia;

8 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 11568, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Amirzhan M. Kulbaisov, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, Orenburg State Regional Teaching Hospital No.2; tel.: (3532) 31-04-87; e-mail: kul60@yandex.ru

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 673-69-82; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of "Novaya bol'nitsa" clinical association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Rustem S. Fassakhov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Basic Clinical Medicine, Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

Abstract

Mild asthma is characterized by infrequent and slight clinical manifestations and, therefore, is paid lack of attention both from patients and physicians. Physicians tend to underestimate risk of severe exacerbations including asthmatic status in patients with mild asthma. Patients with mild asthma are often poorly adherent to treatment. Also, certain difficulties are related to timely and correct diagnosis and the choice of the optimal treatment by primary care physicians who are first physicians encountering such patients. The paradox of asthma and use of short-acting β_2 -agonists (SABA) to treat chronic airway inflammation lead to excessive dependence on rescue inhalers and insufficient adherence to maintenance anti-inflammatory therapy. This could trigger acute exacerbations and even fatal outcomes in patients with mild asthma. Therefore, SABA monotherapy has to be limited. Easy-to-use questionnaires, algorithms and treatment protocols accessible for primary care physicians could improve detection of mild asthma. Favorable results of clinical trials on as-needed use of budesonide/formoterol Turbuhaler[®] could change the management paradigm for mild asthma regarding risk of exacerbations, control of asthma symptoms, airway inflammation, and cost-efficacy.

Key words: mild asthma, inhaled corticosteroids, short-acting β_2 -agonists, as-needed use of inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist combination, budesonide/formoterol.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. Kulbaisov, A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. Mild bronchial asthma: the present and the future. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (1): 84–95 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95

Распространенность и бремя легкой бронхиальной астмы

По данным зарубежных исследований, доля больных легкой бронхиальной астмой (БА) составляет примерно 50–70 % в общей популяции пациентов с БА [1]. Данные по распространенности легкой БА в России крайне ограничены. По результатам исследования НИКА, пациенты с легкой БА составляют примерно 17 %, тем не менее очевидно, что таких больных гораздо больше [2]. Если оценивать число больных легкой БА по объему получаемой терапии, то по результатам того же исследования НИКА, число получавших лечение короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) или ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) составило 32 %. Возможно, эта цифра более реально отражает число больных легкой БА. По данным Медицинского информа-

ционно-аналитического центра (МИАЦ, 2014), в Оренбургской области зарегистрированы 14 212 больных БА, из них 10 223 (72 %) наблюдаются диспансерно [3]. Согласно данным анализа больных БА ($n = 7\,373$), получающих льготное лекарственное обеспечение, лица с БА легкой степени составили около 17 %, со среднетяжелой БА – 33 %, тяжелая степень установлена у 50 %. Кто же те оставшиеся 28 % пациентов, которые не были включены в анализ? Скорее всего, это большинство больных легкой БА, особенно интермиттирующего течения, которые не считают нужным регулярно обращаться за медицинской помощью и ограничиваются эпизодическим применением КДБА. Возможно, в эту группу вошли лица, которым диагноз был поставлен оши-

бочно. В клинико-эпидемиологическом исследовании, проведенном в Екатеринбурге (1998), показано, что распространенность БА среди населения в возрасте 18–64 лет составляет 6,2 %, при своевременной выявляемости больные легкой БА составят 57,2 %, а среднетяжелой и тяжелой БА – 30,3 и 12,5 % соответственно [4]. Отталкиваясь от представленных данных, доля легкой БА в России, возможно, достигает 50–60 % общего числа больных БА; вероятно, большинство из них – это те, кто редко обращается к врачу по поводу своего заболевания, по крайней мере до момента его ухудшения.

Что касается уровня контроля над БА легкой степени в России, то по данным исследования НИКА, контролируемая БА отмечается только в 39 % случаев. По данным недавнего исследования [5] с участием больных БА легкой степени из Китая, Франции, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США показано, что в 25,3 % случаев показатели Теста по контролю над астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) составили < 20 баллов, ночные симптомы отмечены у 40,6 % пациентов, обострения, требующие госпитализации в течение года, – у 19 %, что указывает на недостаточный контроль над заболеванием. Если обратиться к отчету *National Review of Asthma Deaths* (NRAD), в котором представлены сведения по смертности от БА в Великобритании за период с февраля 2012 по январь 2013 г., то у 9 % умерших отмечалась легкая БА [6]. Важно отметить, что проблемы контроля над БА, в т. ч. легкой степени, в целом связаны с низкой приверженностью больных терапии [7]. Говоря о стоимости лечения БА легкого течения, то, как ни парадоксально, необходимо отметить, что она не так уж незначительна и по оценке западных специалистов составляет примерно 20 % всех расходов на БА [8, 9].

Диагностика легкой бронхиальной астмы

Проблема диагностики легкой БА заключается, в первую очередь, в том, что такие больные, как правило, не появляются в поле зрения врачей, пока их состояние не начнет ухудшаться и респираторные симптомы (приступы удушья, приступообразный кашель, ощущение хрипов в грудной клетке, затрудненное дыхание и т. д.) не станут более выраженными. Нередко пациенты попадают к врачу в стадии обострения заболевания или когда БА легкой степени становится среднетяжелой или тяжелой.

Проблемы диагностики легкой БА связаны со сложностью диагностики БА в принципе, т. к. врачу необходимо исключить целый ряд заболеваний, которые могут протекать с симптомами, сходными с БА, причем это касается как отсутствия, так и наличия бронхиальной обструкции, связанной прежде всего с заболеваниями органов дыхания – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), острым и хроническим бронхитом, синдромом постназального затека, бронхоэктазами и т. д. [10]. Больные впервые обращаются с респираторными жалобами, как правило, к врачам первичного звена – педиат-

рам, терапевтам или врачам общей практики, которые не имеют достаточно времени на прием пациента, а ограниченный ресурс специалистов – пульмонологов и аллергологов – в Российской Федерации приводит к отсроченному диагнозу БА. Недостаточный уровень знаний и опыта в диагностике БА приводит к тому, что врачи первичного звена либо ставят диагноз БА там, где его нет, что приводит к гипердиагностике, либо другой диагноз, что ведет к гиподиагностике БА. Это подтверждает недавний обзор статей по диагностике БА врачами первичного звена [11]. В итальянском исследовании [12] проведен анализ амбулаторных карт больных, которым был поставлен диагноз, отличный от БА (ХОБЛ, ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронические инфекции верхних дыхательных путей и т. д.) и назначено лечение иГКС врачами общей практики. На последующем визите к врачу эти пациенты заполнили валидизированный вопросник *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), который с высокой вероятностью позволяет заподозрить БА; при этом БА оказалась вероятной в 33,2 % случаев [12].

Гиподиагностика БА представляет серьезные риски для больного. Если БА не распознана или пациенту вместо БА ставится другой диагноз, возникает проблема с отсутствием необходимой терапии, при этом риск обострений и смертности от БА повышается [13]. При правильной постановке диагноза БА следующей проблемой становится адекватная фармакотерапия. В голландском исследовании показано, что пульмонологи скорректировали лечение у 74 % больных, которые были направлены к ним врачами первичного звена для подтверждения диагноза БА, при этом в 10 % случаев фармакотерапия была начата именно пульмонологами. Одним из наиболее частых советов пульмонологов было увеличение объема лечения согласно принятой ступенчатой схеме терапии [14]. Что же в России? При ретроспективном анализе медикаментозной терапии больных БА в Оренбургской области (2014) отмечается неадекватная фармакотерапия, проводимая врачами первичного звена с тенденцией к преобладанию назначений препаратов скорой помощи и для лечения сопутствующих заболеваний. Врачи-пульмонологи назначают преимущественно (57,6 % случаев) фиксированные комбинации иГКС / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [3]. Возможно, преобладание назначения скоромощных препаратов связано со ступенчатой схемой терапии, которая может быть не всегда понятной для врачей первичного звена и может привести к лечению БА любой степени тяжести с 1-й ступени терапии, которая предполагает назначение КДБА [15]. Изменить данную ситуацию может разработка алгоритма лечения больного БА по примеру клинических рекомендаций по ХОБЛ [16].

Таким образом, при первичном обращении пациента с респираторными жалобами и подозрением на БА тяжесть заболевания определить сложно и это не является первостепенной задачей. Врач первичного

звена, по крайней мере, должен заподозрить БА и начать действовать в направлении корректной диагностики. Для улучшения уровня диагностики БА врачами первичного звена необходимо разработать алгоритм или вопросник, удобный в практике врача. Возможно, описание типичных портретов БА или сценариев развития заболевания позволит как минимум заподозрить БА у больного. Следующим этапом должно быть определение степени тяжести симптомов БА для подбора терапии и соответствующих доз препаратов. Диагноз легкая БА может быть установлен только при достижении контроля над заболеванием минимум через 3–6 мес. согласно получаемому объему терапии, которая позволяет контролировать БА [9].

Проблемы чрезмерного использования короткодействующих β_2 -агонистов и низкой приверженности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами

На сегодняшний день основными препаратами для лечения легкой БА являются КДБА, иГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Закономерно, что безальтернативное применение КДБА как скоромоющих препаратов для больных интермиттирующей БА (1-я ступень) приводит к зависимости этих пациентов от КДБА, которая сопровождается больно-го в дальнейшем. Частота использования КДБА является одним из критериев текущего контроля над БА по опроснику *Global Initiative for Asthma* (GINA). Кроме текущего контроля, необходимо оценивать факторы риска обострений. В рекомендациях GINA отмечено, что одним из факторов риска обострений является чрезмерное использование КДБА. С одной стороны, врач дает инструкцию пациенту всегда иметь с собой ингалятор с КДБА, а с другой – это является фактором риска неблагоприятного течения БА, если пациент использует > 1 баллончика в месяц [15]. На 3–5-й ступенях терапии БА есть альтернатива КДБА в виде фиксированной комбинации иГКС / формотерол, которая в режиме единого ингалятора доказала бóльшую эффективность, чем иГКС / ДДБА + КДБА [17].

В российском исследовании [18] с участием больных БА ($n = 2\,311$), среди которых у 88 % был диагностирован аллергический ринит, монотерапию КДБА получали 10 % пациентов; лекарственная терапия, не соответствующая международным и национальным рекомендациям, проводилась в 27 % случаев БА и у 41 % пациентов с аллергическим ринитом. Согласно недавно опубликованным данным исследования EUCAN показано, что примерно 50 % опрошенных используют скоромоющие препараты каждый день, что соответствует частоте проявления дневных симптомов [19]. Примечательно, что даже те пациенты, у которых симптомы БА отмечались 2 раза в неделю или реже, все равно использовали КДБА каждый день, т. е. частота симптомов и применение скоромоющих препаратов никак не соответствуют друг другу.

Если обратиться к тому же отчету NRAD по смертности, то 40 % больных получили ≥ 12 ингаляторов КДБА за предшествующий год, что явно указывает на отсутствие контроля над БА (рис. 1). В то же время 38 % больных получили < 4 ингаляторов иГКС за тот же период [5], что свидетельствует о неадекватной противовоспалительной терапии БА. Необходимо отметить, что регулярное применение КДБА в отсутствие иГКС приводит к ухудшению симптомов БА [20], усугублению воспаления в слизистой дыхательных путей (удвоение уровня эозинофилов мокроты) [21], увеличению бронхиальной гиперреактивности к прямым и косвенным стимулам [22, 23], специфической бронхиальной гиперреактивности к аллергенам и усугублению поздней фазы аллергического воспаления [24], снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов, приводящей к развитию тахифилаксии и требующей еще бóльших доз КДБА [25].

Почему пациенты избыточно применяют КДБА? Это происходит по следующим причинам:

- они следуют инструкциям врачей («всегда носить ингалятор с КДБА с собой и применять в случае затрудненного дыхания»);
- врачи следуют международным и национальным руководствам, в которых КДБА – первостепенные препараты для купирования симптомов БА, начиная с 1-й ступени терапии;
- пациенты получают быстрое облегчение дыхания после применения КДБА, что дает им ощущение контроля над болезнью;
- КДБА не нужно применять регулярно, что также удобно для пациентов;
- КДБА дешевы и доступны;
- пациенты считают КДБА безопасными («не гормоны»);
- многие пациенты применяют КДБА не по назначению, ибо респираторные симптомы неспецифичны (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, ГЭРБ, дисфункция голосовых связок, психосоматические ситуации и др.).

Для предотвращения избыточного применения КДБА возможно применение следующих стратегий:

- не назначать КДБА без иГКС при БА!
- изменить руководства по лечению БА, оставив КДБА только для терапии обострений;
- выявлять и лечить коморбидные заболевания;

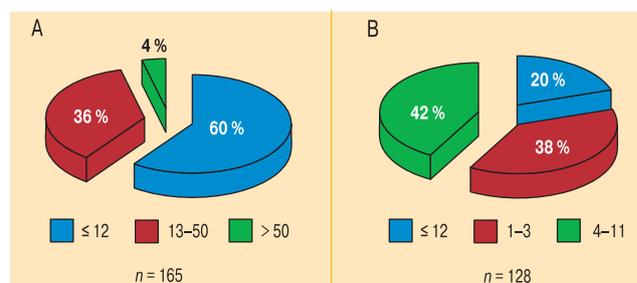


Рис. 1. Число использованных ингаляторов в год у умерших пациентов ($n = 195$) согласно отчету NRAD о смертности (Великобритания): А – короткодействующих β_2 -агонистов, В – ингаляционных глюкокортикостероидов

Figure 1. A review of cases of asthma with fatal outcomes in Great Britain ($n = 195$). Number of packs per a year: A, short-acting β_2 -agonists; B, inhaled corticosteroids

- для пациентов, склонных к избыточному применению КДБА:
 - выяснить причину избыточного применения КДБА и объяснить их нежелательные эффекты;
 - исследовать функцию легких с тестом на обратимость обструкции и ответом на КДБА;
 - в случае недостаточного ответа рассмотреть назначение КДБА / короткодействующего антихолинергического препарата;
 - пересмотреть контролируемую терапию;
 - рассмотреть режим единого ингалятора.

Второй важный момент в контроле БА — неадекватная терапия иГКС, которые совершили революцию в терапии БА, существенно снизив частоту тяжелых обострений и смертность от БА [26]. В многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показано, что низкие дозы иГКС на 50 % снижают риск тяжелых обострений БА у пациентов с недавно диагностированной БА [27], даже у пациентов с симптомами БА ≤ 1 раза в неделю [28]. В исследованиях «случай—контроль» среди большой популяции пациентов с БА (дети и взрослые) показано, что низкие дозы иГКС (около 100 мкг / день) наполовину уменьшают риск смерти от БА [29]. В исследованиях с применением специфического бронхопровокационного теста с аллергеном продемонстрировано, что при 1–2-недельной терапии низкими дозами иГКС редуцируются ранняя и поздняя фазы ответа на аллерген [30, 31]. Также установлено, что при терапии иГКС сохраняется функция легких. Так, в Копенгагенском исследовании (*The Copenhagen City Heart Study*) из 10 127 участников 234 пациента страдали БА, из них 190 не получали иГКС, а 44 получали иГКС в течение периода наблюдения с 1993 по 2003 гг. [32]. В течение этого периода по крайней мере дважды всем им было проведено исследование функции внешнего дыхания. Линейный регрессионный анализ использовался для измерения снижения легочной функции. Показано, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) значительно менее выражено у больных, получавших иГКС (25 мл в год), по сравнению с пациентами, не лечившимися иГКС (51 мл в год) ($p < 0,001$). Лечение иГКС было связано с улучшением функции легких, независимо от пола пациента и статуса курения. Разница в ОФВ₁, наблюдаемая у леченных иГКС и нелеченных пациентов с БА была статистически и клинически значимой.

Важным фактором эффективного лечения БА является приверженность терапии иГКС. Если пациент привержен терапии, у него существенно реже отмечаются обострения и нет необходимости назначения системных ГКС (сГКС), лучше функция легких [33]. При отсутствии симптомов БА, к сожалению, больные прекращают регулярный прием ингаляционных препаратов. Это приводит к низкому уровню контроля над БА [34], высокому риску госпитализаций [35], повышению риска смертельного исхода [5], снижению функции легких [36], абсентеизму, презентеизму [37], обострениям во время беременности и т. д. [38].

Каковы причины низкой приверженности иГКС у пациентов с легкой БА?

- редкие и легкие симптомы;
- непонимание причин (отсутствие мотивации) для постоянного применения препаратов;
- быстрый эффект от КДБА;
- отсутствие затруднения дыхания и нарушения самочувствия между симптомами;
- низкая информированность больных БА о заболевании и методах его лечения;
- недостаточные знания врачей первичного звена о контролирующей терапии БА, в частности об иГКС, иГКС / ДДБА, в т. ч. — стероидофобия среди педиатров и врачей первичного звена;
- страх привыкания и побочных эффектов стероидов;
- отсутствие видимого быстрого эффекта от иГКС;
- вариабельное течение БА и развитие спонтанного улучшения и даже ремиссии;
- отсроченные, т. е. неявные последствия неадекватной терапии иГКС;
- стоимость.

Возможные стратегии повышения приверженности иГКС при БА:

- повышение уровня информированности пациентов;
- повышение знания врачей первичного звена о поддерживающей терапии БА;
- применение иГКС и иГКС / ДДБА с возможностью однократного назначения в день;
- применение режима иГКС / быстродействующий β_2 -агонист в ответ на симптомы БА (по потребности), повышающий приверженность лечению иГКС;
- решение о назначении поддерживающего препарата должно приниматься врачом совместно с пациентом и после согласия пациента;
- назначение препаратов со счетчиком доз, в будущем — с активным напоминанием о пропущенных дозах;
- назначение препаратов из льготного списка или доступные по цене, если они не входят в льготный список, разъяснение больному необходимости применения противовоспалительных препаратов.

Предпосылки комбинированной противовоспалительной терапии по потребности

В основе любой БА лежит воспаление. Даже у пациентов с абсолютным отсутствием симптомов заболевания имеются признаки субклинического воспаления. В исследовании *M.E. Boulay et al.* [39] показано расхождение между клиническими, физиологическими и воспалительными индикаторами контроля над БА у лиц с легкой БА, которые не получают иГКС. При наличии клинического и функционального контроля над БА воспаление в бронхах все же сохраняется. В недавно опубликованной дискуссионной статье известные эксперты по БА выносят на обсуждение т. н. парадоксы БА [40]. В частности в международных рекомендациях на 1-й ступени

| Парадокс | Описание |
|----------|---|
| 1 | На 1-й ступени лечения рекомендуются только КДБА, несмотря на то, что БА является хроническим воспалительным заболеванием, и воспаление только усиливается во время обострений. |
| 2 | На 1-й ступени терапии пациенту предоставлена самостоятельность в лечении и считается допустимым лечение по потребности для контроля над симптомами, в то время как на более высоких ступенях терапии предполагается использование фиксированных доз. |
| 3 | В рекомендациях существует переключение с 1-й ступени – приема КДБА по потребности – на 2-ю ступень – регулярный прием фиксированных доз иГКС и снижение использования КДБА. Терапия иГКС, оказывающая влияние на воспаление в бронхах, для пациента не та, от которой он испытывает облегчение (КДБА) и от которой теперь ему предлагают воздержаться. |
| 4 | В разделах рекомендаций, касающихся использования КДБА и ДДБА, как правило, сообщается, что монотерапия КДБА является безопасной, а монотерапия ДДБА – небезопасной. |
| 5 | Существует расхождение между пониманием самим пациентом, что такое «контроль над БА», и частотой и тяжестью симптомов. |

Рис. 2. Парадоксы лечения бронхиальной астмы: барьеры к контролю над бронхиальной астмой. Адаптировано из [40]
Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.
Figure 2. Paradoxes in therapy of bronchial asthma: difficulties to achieve asthma control. Adopted from [40]

фармакотерапии БА рекомендована монотерапия КДБА, хотя известно, что даже при легкой БА уже присутствует воспаление (рис. 2). Кроме этого, считается допустимой самостоятельная терапия КДБА по потребности при возникновении симптомов, а в дальнейшем при ухудшении течения БА такой режим вдруг становится недопустимым. Пациенту теперь говорят, что необходимо ограничить прием КДБА и следует каждый день принимать иГКС вне зависимости от выраженности симптомов. Возникает другой парадокс – пациенты уже привыкают принимать КДБА при необходимости, т. к. получают быстрое облегчение симптомов, в отличие от иГКС, которые теперь необходимо принимать регулярно, но эффект при этом наступает только через некоторое время. И такая приверженность КДБА сохраняется у пациента на всю жизнь.

Эффективность иГКС при легкой БА доказана результатами многочисленных исследований. Самым длительным исследованием применения иГКС при легкой БА является исследование START, в котором

показано улучшение функции легких и уменьшение обострений при длительном приеме будесонида [41]. Тем не менее огромной проблемой в лечении БА является низкий комплаенс. По данным исследования [42], в течение всего периода лечения рекомендациям врача следуют всего 23 % больных, 30 % соблюдают рекомендации только при ухудшении, а 47 % вообще не следуют врачебным рекомендациям. Возможно, те схемы применения иГКС при легкой БА, которые существуют в настоящее время, в реальной жизни малопригодны.

Группа экспертов, анализировавших парадоксы БА, вынесли на обсуждение возможную модель непрерывного лечения (рис. 3). В данном случае предполагается, что пациенту будет рекомендовано использовать комбинации иГКС / быстродействующие β_2 -агонисты по мере возникновения симптомов БА на самых ранних стадиях с возможным дальнейшим увеличением объема терапии при утяжелении симптомов БА. Предпосылки использования иГКС-содержащих препаратов в режиме при-

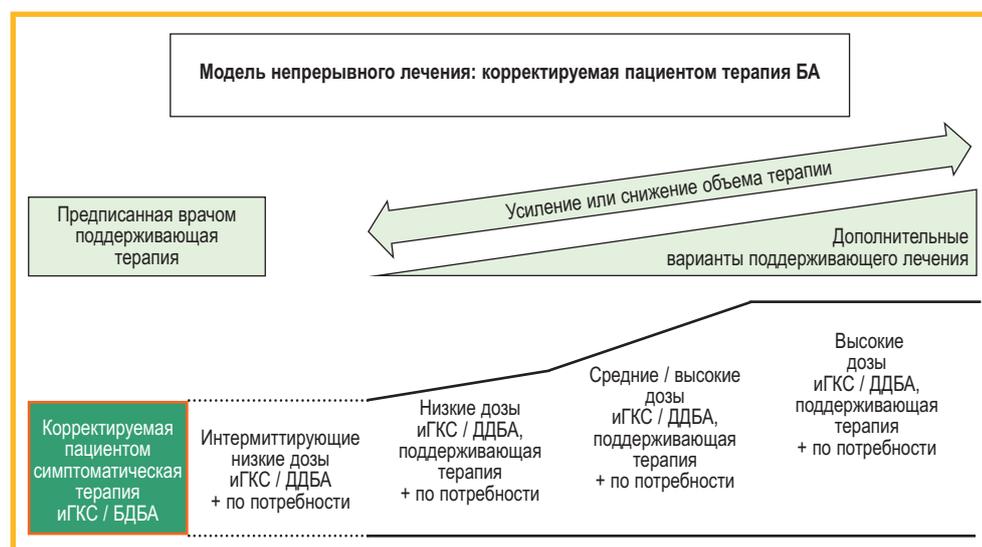


Рис. 3. Потенциальная модель непрерывного лечения: корректируемая пациентом терапия бронхиальной астмы [40]
Примечание: БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДБА – быстродействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.
Figure 3. A potential model of permanent course. Therapy of asthma is corrected by the patient [40]

ема по потребности понятны. На сегодняшний день в России зарегистрирована комбинация беклометазон / сальбутамол (БДП / САЛБ) с показанием приема по потребности. Доказательная база данной комбинации основана на единственном исследовании BEST, в котором сравнивалась комбинация БДП / САЛБ с монотерапией сальбутамолом и регулярным назначением беклометазона. В итоге показан сопоставимый контроль над легкой БА при применении фиксированной комбинации БДП / САЛБ и монотерапии БДП, но нагрузка ГКС оказалась в 4 раза меньше, чем при регулярной терапии БДП [43]. Несмотря на то, что исследование проводилось в 2007 г., комбинация БДП / САЛБ зарегистрирована только в ограниченном числе стран, а в России препарат получил одобрение только 2 года назад [44]. Возможно, причина в том, что комбинация короткодействующего бронхолитического препарата и иГКС непривычна к применению в реальной практике.

Хорошо изученной и традиционно применяемой стратегией лечения БА является регулярная поддерживающая терапия комбинациями иГКС / ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА, а наиболее эффективным режимом лечения является применение одной и той же фиксированной комбинации иГКС / формотерол – и для регулярной, и для симптоматической терапии – т. н. режим единого ингалятора, который был впервые зарегистрирован для препарата будесонид / формотерол (БУД / ФОР) Турбухалер®. При данном подходе эффективно снижается риск тяжелых обострений у взрослых и подростков [45–48]. Необходимо отметить, что режим единого ингалятора для БУД / ФОР зарегистрирован для применения у подростков с 12 лет в России с 31.03.17¹. По результатам исследования комбинации БУД / ФОР Турбухалер® по потребности показано более эффективное уменьшение воспаления при легкой БА, чем при использовании только формотерола по критерию снижения уровня экспираторной фракции оксида азота (FeNO) [49]. В исследовании *A.Papi et al.* [50] сделана попытка показать, что прием БУД / ФОР по потребности при среднетяжелой БА сопоставим по эффективности с регулярным приемом той же комбинации. Эффективность оценивалась по комбинированной конечной точке – время до 1-го случая неэффективности терапии. Неэффективность терапии определялась как возникновение одного из следующих случаев из-за ухудшения БА:

- госпитализация;
- незапланированный визит к врачу;
- прием сГКС или иГКС;
- 2 ночных пробуждения в течение 2 последовательных дней;
- ≥ 4 дополнительных ингаляций по потребности по сравнению с исходным уровнем в течение 2 последовательных дней;

- отказ пациента продолжать участие в исследовании из-за неудовлетворенности лечением или если лечение было остановлено врачом по соображениям безопасности.

Существенная разница между группами отмечена в частоте ночных пробуждений: 82 (21 %) эпизода у больных, получавших БУД / ФОР по потребности vs 44 (10 %) эпизода у получавших постоянную терапию БУД / ФОР ($p < 0,0001$). Кроме этого, у лиц, леченных БУД / ФОР в режиме по потребности отмечался более короткий период до ухудшения БА. Поэтому несмотря на небольшую разницу между группами, исследователями сделан вывод о меньшей эффективности у больных среднетяжелой БА комбинации БУД / ФОР в режиме по потребности по сравнению с постоянной терапией БУД / ФОР.

Программа исследований SYGMA. Исследования NovelSTART и PRACTICAL. Дизайн исследований

Исследовательская программа SYGMA (*The Symbicort Given as needed in Mild Asthma*) запланирована на основании предварительных данных исследований по эффективности БУД / ФОР при легкой БА. Программа SYGMA компании «Астра Зенека» состоит из 2 завершенных (2017) 52-недельных исследований III фазы SYGMA-1 (NCT02149199) и SYGMA-2 (NCT02224157) и направлена на оценку эффективности и безопасности приема БУД / ФОР Турбухалер® в режиме по требованию у пациентов с легкой БА. Исследования были двойные слепые рандомизированные многоцентровые в параллельных группах с вводным периодом 2–4 нед. [51]. В исследования SYGMA были включены > 12 тыс. пациентов в возрасте не моложе 12 лет с документированным (как минимум за 6 мес. до включения) и подтвержденным клиническим диагнозом БА, хорошо контролируемой либо на низких дозах иГКС при приеме антагонистов лейкотриеновых рецепторов и КДБА в режиме по требованию, либо неконтролируемой при приеме только КДБА по требованию. В российских центрах включены больные легкой БА ($n > 100$)².

Основной целью исследования SYGMA-1 являлась демонстрация превосходства приема БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по требованию по сравнению с короткодействующим бронхолитическим препаратом тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию для контроля над БА, которая измеряется количеством хорошо контролируемых недель БА. Вторичная цель заключалась в оценке сопоставимой эффективности БУД / ФОР по требованию и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию. Основная цель исследования SYGMA-2 заключалась в том, чтобы продемонстрировать, что БУД / ФОР 160 / 4,5 мкг по

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт Турбухалер 80 / 4,5 и 160 / 4,5 мкг / доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений № 1–6. Регистрационное удостоверение от 28.09.11 № П 013167/01 (переоформлено 31.03.17).

² SYGMA 1 and 2 (https://www.astrazeneca.ru/astrazeneca_in_russia/research.html)

требованию так же эффективен, как и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 0,4 мг по требованию в отношении снижения частоты тяжелых обострений БА [51].

В продолжение исследований возможности применения фиксированных комбинаций БУД / ФОР по требованию при легкой БА группой международных экспертов инициированы независимые исследования NovelSTART и PRACTICAL. В исследовании NovelSTART фактически идет зеркальное отражение дизайна SYGMA-1, те же 3 группы сравнения: БУД / ФОР по требованию, регулярный прием будесонида + салбутамола по требованию и прием салбутамола по требованию; только в отличие от исследования SYGMA-1, исследование NovelSTART является открытым рандомизированным многоцентровым с прагматичным дизайном с широкими критериями включения, что позволило приблизить исследование к реальной клинической практике. В исследование включаются больные легкой БА, использующие только КДБА. Эффективность лечения будет оцениваться по частоте обострений на 1 пациента в год. Обострением считаются случаи, когда пациент обращается за неотложной помощью или госпитализируется, если принимает сГКС или большое количество КДБА (> 16 ингаляций) или БУД / ФОР (> 8 ингаляций в сутки). В данном исследовании для выяснения специфических характеристик пациентов, которым такая терапия больше всего подходит, также будут анализироваться биомаркеры, к примеру, профиль Th2-клеток, уровень периостина [52].

С целью исследования эффективности и безопасности БУД / ФОР в качестве терапии по потребности у более широкой популяции пациентов с легкой БА, для которых в настоящее время рекомендован регулярный прием иГКС, начато открытое мультицентровое в параллельных группах исследование PRACTICAL (*Personalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta-agonist*), финансируемое правительством Новой Зеландии [53]. В исследовании сравниваются 2 группы – БУД / ФОР Турбухалер® 200 / 6 мкг по требованию и будесонид Турбухалер® 200 мкг 2 раза в день + тербуталин Турбухалер® 250 мкг 2 раза в день по требованию, что является отражением SYGMA-2, только в реальной клинической практике. В исследование включены больные легкой БА ($n = 890$), которые могли ранее пользоваться иГКС. Первичной конечной точкой является частота тяжелых обострений БА по следующим критериям: прием сГКС, обращение за неотложной помощью, госпитализация. Как и в исследовании NovelSTART, будет проведен анализ биомаркеров. В этом исследовании будет также проведен дополнительный анализ пациентов ($n = 110$), которые проходят электронное мониторирование частоты использования ингаляторов, как в исследовании SYGMA. Данный анализ позволит оценить среднесуточные дозы приема иГКС, частоту скоропомощного приема препаратов и т. д. Также важным будет проведение анализа фармакоэкономической эффективности лечения фиксированной комбинацией по потребности, которое запланировано в исследовании PRACTICAL.

рованной комбинацией по потребности, которое запланировано в исследовании PRACTICAL.

Заключение

Несмотря на то, что БА легкой степени не считается большой проблемой для врача и пациента, в реальной практике нередко встречаются случаи тяжелого обострения и астматического статуса, возникающие у пациентов с БА легкой степени из-за редких обращений к врачу и низкой приверженности назначенному лечению. Больные БА легкой степени предпочитают терапию по потребности в ответ на симптомы, и этот фактор необходимо учесть в рекомендациях и при общении с пациентом. Британские коллеги (2016) весьма обоснованно исключили монотерапию КДБА из своих рекомендаций после тщательного анализа смертельных случаев. Если у пациента имеется диагноз БА, то он всегда должен получать противовоспалительную терапию иГКС в необходимой суточной дозе. Необходимо ограничить лечение больных БА КДБА в виде монотерапии. Важно учесть, что больной БА впервые обращается к врачу в период ухудшения / обострения, при этом необходимо подбирать соответствующий объем стартовой терапии. Положительные данные представленных исследований нового режима использования БУД / ФОР Турбухалер® у лиц с легкой БА по влиянию на контроль симптомов БА, риск и степень воспаления дыхательных путей и экономическую эффективность будут способствовать изменению парадигмы лечения пациентов с БА легкой степени, для которых в настоящее время рекомендуются либо КДБА по потребности с 1-й степени терапии, либо регулярное противовоспалительное лечение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Литература

1. Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
2. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
3. Кулбаисов А.М., Полумордвинцева Т.В., Жестков А.В. Фармакотерапия больных бронхиальной астмой: проблемы и возможные пути их решения. 2017. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10 (3): 18–23. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).18-23.
4. Лещенко И.В., Чирков В.И., Лившиц А.А. Эпидемиология бронхиальной астмы в крупном промышленном регионе. *Терапевтический архив*. 1998; 70 (12): 41–43.
5. Bo D., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.

6. Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London: RCP; 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Accessed 09 January, 2018].
7. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
8. Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C. et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (2): 74–80. DOI: 10.1155/2010/361071.
9. Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3: 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
10. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2016. Доступно по: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 09.01.18].
11. Jose B.P., Camargos P.A., Cruz Filho A.A., Correa R.A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014; 60, 599–612.
12. Magnoni M.S., Caminati M., Senna G. et al. Asthma under/misdiagnosis in primary care setting: an observational community-based study in Italy. *Clin. Mol. Allergy.* 2015; 13: 26. DOI: 10.1186/s12948-015-0032-x.
13. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
14. Gillis R.M.E., van Litsenburg W., van Balkom R.H. et al. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 35. DOI: 10.1038/s41533-017-0027-9.
15. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Available at: <http://www.ginasthma.org/> [Accessed 09 January, 2018].
16. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
17. Loymans R.J., Gemperli A., Cohen J. et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2014; 348: g3009. DOI: 10.1136/bmj.g3009.
18. Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. и др. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования. *Российский аллергологический журнал.* 2012; (1): 29–36.
19. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I. et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet.* 2017; 390 (10098): 935–945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
20. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336 (8728): 1391–1396. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93098-A.
21. Gauvreau G.M., Jordana M., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1738–1745. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.96-08042.
22. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
23. Cockcroft D.W., Swystun V.A., Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, Pt 1): 1485–1489. DOI: 10.1164/ajrccm.152.5.7582281.
24. Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Swystun V.A., Bhagat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96 (1): 44–49. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70031-5.
25. Hancox R.J., Aldridge R.E., Cowan J.O. et al. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (2): 283–287.
26. Haahtela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006; 61 (8): 663–670. DOI: 10.1136/thx.2005.055699.
27. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
28. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
29. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336. DOI: 10.1056/NEJM200008033430504.
30. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1267–1271. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912734.
31. Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S. et al. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (2): 285–289. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.021.
32. Lange P., Scharling H., Ulrik C.S., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax.* 2006; 61 (2): 100–104. DOI: 10.1136/thx.2004.037978.
33. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
34. 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 (12): 1281–1285. DOI: 10.1164/rccm.200403-409OC.
35. Piccoro L.T., Potoski M., Talbert J.C., Doherty D.E. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. *Health Serv. Res.* 2001; 36 (2): 357–371.
36. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (1): 19–24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.

37. O'Byrne P.M., Pedersen S., Schatz M. et al. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 511–523. DOI: 10.1378/chest.12-0412.
38. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006; 61 (2): 169–176. DOI: 10.1136/thx.2005.049718.
39. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
40. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
41. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.029.
42. Lacasse Y., Archibald H., Ernst P., Boulet L.P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can. Respir. J.* 2005; 12 (4): 211–217.
43. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
44. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017; (1): 82–92.
45. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
46. Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 32–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
47. Jorup C., Lythgoe D., Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701688. DOI: 10.1183/13993003.01688-2017.
48. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130 (6): 1733–1743. DOI: 10.1378/chest.130.6.1733.
49. Haahntela T., Tamminen K., Malmberg L.P. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 748–755. DOI: 10.1183/09031936.06.00128005.
50. Papi A., Marku B., Scichilone N. et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 109–119. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
51. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18 (1): 12–25. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
52. Beasley R., Pavord I., Papi A. et al. Description of a randomised controlled trial of inhaled corticosteroid/fast-onset LABA reliever therapy in mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 981–984. DOI: 10.1183/13993003.01692-2015.
53. Fingleton J., Hardy J., Baggott C. et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000217. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000217.

Поступила 19.02.18

References

- Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007; 62 (6): 591–604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- Arkipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of the NIKA multi-center observational study. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
- Kulbaisov A.M., Polumordvintseva T.V., Zhestkov A.V. Pharmacotherapy of bronchial asthma: problems and possible solutions. 2017. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 10 (3): 18–23. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).18-23 (in Russian).
- Leshchenko I.V., Chirkov V.I., Livshits A.A. Epidemiology of bronchial asthma in a large industrial region. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1998; 70 (12): 41–43 (in Russian).
- Bo D., Small M. Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
- Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report. London: RCP; 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Accessed 09 January, 2018].
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- Sadatsafavi M., Lynd L., Marra C. et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (2): 74–80. DOI: 10.1155/2010/361071.
- Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* 2017; 3: 1. DOI: 10.1186/s40733-016-0029-3.
- Russian Respiratory Society, Clinical Guidelines for Bronchial Asthma. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
- Jose B.P., Camargos P.A., Cruz Filho A.A., Correa R.A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2014; 60: 599–612.
- Magnoni M.S., Caminati M., Senna G. et al. Asthma under/misdiagnosis in primary care setting: an observational community-based study in Italy. *Clin. Mol. Allergy*. 2015; 13: 26. DOI: 10.1186/s12948-015-0032-x.
- National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.

14. Gillis R.M.E., van Litsenburg W., van Balkom R.H. et al. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 35. DOI: 10.1038/s41533-017-0027-9.
15. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2017. Available at: <http://www.ginasthma.org/> [Accessed 09 January, 2018].
16. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
17. Loymans R.J., Gemperli A., Cohen J. et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *Br. Med. J.* 2014; 348: g3009. DOI: 10.1136/bmj.g3009.
18. Emel'yanov A.V., Goryachkina L.A., Astaf'eva N.G. et al. Allergic rhinitis and bronchial asthma in real clinical practice: results of Russian multi-center study. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2012; (1): 29–36 (in Russian).
19. Ebmeier S., Thayabaran D., Braithwaite I. et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet.* 2017; 390 (10098): 935–945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
20. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336 (8728): 1391–1396. DOI: 10.1016/0140-6736(90)93098-A.
21. Gauvreau G.M., Jordana M., Watson R.M. et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1738–1745. DOI: 10.1164/ajrccm.156.6.96-08042.
22. Aldridge R.E., Hancox R.J., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
23. Cockcroft D.W., Swystun V.A., Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (5, Pt 1):1485–1489. DOI: 10.1164/ajrccm.152.5.7582281.
24. Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Swystun V.A., Bhagat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96 (1): 44–49. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70031-5.
25. Hancox R.J., Aldridge R.E., Cowan J.O. et al. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (2): 283–287.
26. Haahntela T., Tuomisto L.E., Pietinalho A. et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax.* 2006; 61 (8): 663–670. DOI: 10.1136/thx.2005.055699.
27. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
28. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
29. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336. DOI: 10.1056/NEJM200008033430504.
30. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1267–1271. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912734.
31. Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S. et al. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (2): 285–289. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.05.021.
32. Lange P., Scharling H., Ulrik C.S., Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax.* 2006; 61 (2): 100–104. DOI: 10.1136/thx.2004.037978.
33. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
34. 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 (12): 1281–1285. DOI: 10.1164/rccm.200403-409OC.
35. Piecoro L.T., Potoski M., Talbert J.C., Doherty D.E. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population. *Health Serv. Res.* 2001; 36 (2): 357–371.
36. O'Byrne P.M., Pedersen S., Lamm C.J. et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (1): 19–24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
37. O'Byrne P.M., Pedersen S., Schatz M. et al. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest.* 2013; 143 (2): 511–523. DOI: 10.1378/chest.12-0412.
38. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006; 61 (2): 169–176. DOI: 10.1136/thx.2005.049718.
39. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
40. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
41. Busse W.W., Pedersen S., Pauwels R.A. et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.029.
42. Lacasse Y., Archibald H., Ernst P., Boulet L.P. Patterns and determinants of compliance with inhaled steroids in adults with asthma. *Can. Respir. J.* 2005; 12 (4): 211–217.
43. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
44. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Principles of treatment choice in patients with mild bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (1): 82–92 (in Russian).

45. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–753. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
46. Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 32–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
47. Jorup C., Lythgoe D., Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701688. DOI: 10.1183/13993003.01688-2017.
48. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130 (6): 1733–1743. DOI: 10.1378/chest.130.6.1733.
49. Haahtela T., Tamminen K., Malmberg L.P. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 748–755. DOI: 10.1183/09031936.06.00128005.
50. Papi A., Marku B., Scichilone N. et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 109–119. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70266-8.
51. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017; 18 (1): 12–25. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
52. Beasley R., Pavord I., Papi A. et al. Description of a randomised controlled trial of inhaled corticosteroid/fast-onset LABA reliever therapy in mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 981–984. DOI: 10.1183/13993003.01692-2015.
53. Fingleton J., Hardy J., Baggott C. et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000217. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000217.

Received February 19, 2018