



Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести

А.А. Визель¹, И.Ю. Визель^{1, 2}, А.С. Белевский³

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть данные литературы, посвященной применению будесонида-формотерола при бронхиальной астме (БА). **Основные положения.** Описана эволюция взглядов на лечение БА, приведены описания главных клинических исследований будесонида-формотерола, на которых основана новая концепция использования этой фиксированной комбинации в качестве противовоспалительного бронхолитика. Анализ литературы показал, что такой вариант применения будесонида-формотерола имеет доказательную базу только при доставке через дозированный порошковый ингалятор Турбухалер®.

Заключение. Использование будесонида-формотерола в качестве противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее является современным подходом к лечению БА любой степени тяжести у пациентов старше 12 лет, который упрощает терапию, обеспечивает оптимальный долгосрочный эффект, снижает частоту обострений и при этом позволяет уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, которую получает пациент. Поэтому вполне логично, что данный подход включен как в последнее издание Global Initiative for Asthma, так и в клинические рекомендации Российского респираторного общества.

Ключевые слова: бронхиальная астма, формотерол, будесонид, Турбухалер®, противовоспалительный бронхолитик.

Вклад авторов: Визель А.А. — написание основы статьи; Белевский А.С. — проверка критически важного содержания, научная корректура; Визель И.Ю. — перевод и подготовка первоисточников, проверка орфографии, техническое оформление.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю., Белевский А.С. Новый подход к лечению бронхиальной астмы любой степени тяжести. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 74–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-74-78



A New Approach to Management of Bronchial Asthma of Any Severity Level

A.A. Vigel¹, I.Yu. Vigel^{1, 2}, A.S. Belevskiy³

¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 3 Rakhmanovskiy per., Moscow, Russian Federation 127994

ABSTRACT

Objective of the Review: to review references in the use of budesonide-formoterol in bronchial asthma (BA).

Key Points. Description the of BA management concepts evolution; description of major clinical trials for budesonide/ formoterol, underlying the new concept of using this new fixed combination as an anti-inflammatory bronchial spasmolytic. Literature analysis demonstrated that the use of budesonide/ formoterol has been verified only when delivered via Turbohaler (a multidose powder inhaler).

Conclusion. Budesonide/ formoterol for “as needed” use as an anti-inflammatory bronchial spasmolytic with or without supportive therapy is a contemporary approach to management of any BA in patients aged 12 years and over; the product simplifies the therapy, ensures optimal long-term effect, reduces the number of complications, and allows reducing the inhaled glucocorticosteroid dose for the patient. Therefore, it is obvious that this approach has been included both into the latest Global Initiative for Asthma, and clinical guidelines of the Russian Respiratory Society.

Keywords: bronchial asthma, formoterol, budesonide, Turbohaler, anti-inflammatory bronchial spasmolytic.

Contributions: Vigel, A.A. — core text of the article. Belevskiy, A.S. — review of critically important material, scientific review. Vigel, I.Yu. — sources translation and preparation, spelling check, technical processing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vigel A.A., Vigel I.Yu., Belevskiy A.S. A New Approach to Management of Bronchial Asthma of Any Severity Level. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 74–78. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-74-78

Визель Александр Андреевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. eLIBRARY.RU SPIN: 5918-5465. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>. E-mail: lordara@inbox.ru

(Окончание на с. 75.)

Среди болезней органов дыхания бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний, от нее почти 250 тыс. пациентов ежегодно умирают в результате тяжелого обострения [1]. Астмой страдают более 300 миллионов человек в мире, а в США ежегодно затраты на нее составляют 80 миллиардов долларов [2].

В Китае в период с 2013 по 2016 г. проанализированы 32 238 случаев БА и установлено, что риск развития БА растет вместе с глобальным изменением климата, распространением нехарактерной для регионов температуры, перепадами влажности и снижением чистоты вдыхаемого воздуха [3].

В 2014–2016 гг. в одном из крупных медицинских учреждений Москвы рассмотрены 849 случаев БА и выявлена тенденция к увеличению численности таких больных. За 3 года показатель распространенности заболевания вырос с 15,79 до 23,24, а атопической БА — с 9,22 до 15,12. Отмечена тенденция к омоложению больных атопической БА [4]. Эти данные делают анализ текущего лечения и обновления подходов к нему актуальным в настоящее время.

Целью нашего обзора стало изучение применения фиксированной комбинации будесонида-формотерола с доставкой через дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) Турбухалер® в лечении БА и революционных изменений в режимах использования этой фиксированной комбинации, произошедших в 2019 г.

ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 70 ЛЕТ

Лечение БА является объектом быстро продвигающихся исследований, создания новых препаратов, схем и режимов терапии. На глазах того поколения врачей, к коим относятся авторы данного обзора, произошли революционные изменения. Когда происходило наше становление как врачей, основой лечения БА были инъекции и ингаляции адреналина, эфедрина, атропина, внутривенные инфузии аминофиллина (Эуфиллина) и преднизолона [5, 6].

В терапии БА был период увлечения системными стероидами длительного действия, депо-препаратами, которые давали относительно стойкий противовоспалительный эффект с очень серьезными системными последствиями [7].

Появление первых ингаляционных бронхолитиков короткого действия — тогда еще недостаточно селективных — было для врачей и пациентов серьезным шагом, «сняющим» больных с иглы и капельницы и выручающих в неотложной ситуации.

Но уже тогда появились англоязычные работы, предупреждающие о риске учащения приступов и астматических статусов на фоне монотерапии этими бронхолитиками короткого действия, в частности при использовании фреонового ингалятора с изопrenalином [8].

Внедрение в практику ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), повышение селективности бронхолитических препаратов в значительной степени завуалировали эту проблему, она ушла на второй план, и долгое время пациенты и врачи полагали, что использование ежемесячно по баллончику бронхолитика — это хорошая практика и гарантия для больного.

Эксперты Глобальной инициативы по изучению БА (Global Initiative for Asthma, GINA) до 2019 г. поддерживали рекомендацию о допустимости применения монотерапии бронхолитиком короткого действия на 1-й ступени терапии [9]. При отсутствии облигатного аллергена, вне сезона поллиноза или пара доз бронхолитика — β_2 -адреномиметика короткого действия (КДБА) — перед физической нагрузкой значительно облегчала жизнь больного БА, но в случае воздействия провоцирующего аллергена эти ингаляции снимали бронхоспазм, не оказывая влияния на прогрессирующее воспаление, являющееся основой патогенеза БА, что увеличивало вероятность последующего тяжелого обострения.

Появление бронхолитиков длительного действия в 1990 г. поначалу создало новую иллюзию о роли этих препаратов в лечении БА, однако одно из исследований салметерола (SNS trial, Великобритания) [10] повысило обеспокоенность, связанную с ростом смертности больных БА при применении салметерола в качестве монотерапии без ИГКС в сравнении с таковой при других режимах лечения.

После исследования SNS Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) попросило производителя провести постмаркетинговое исследование добавления салметерола к текущей терапии БА, которое было досрочно прекращено в 2003 г. в связи с неблагоприятными исходами и трудностями включения в исследование [11]. Эти данные поставили точку в монотерапии β_2 -адреномиметиками длительного действия при лечении БА. ИГКС стали облигатными спутниками длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). Но в то же время в рекомендациях и руководствах сохранялась возможность лечения БА на 1-й ступени короткодействующими бронхолитиками.

После введения понятия контроля БА и оценки тяжести БА на основании объема проводимой терапии полностью изменилось понимание БА легкого течения, когда среди пациентов с легкой БА на 1–2-й ступени терапии по GINA каждый четвертый переносил в течение года тяжелые обострения [12]. Сопоставление частоты обострений БА с методом лечения показало, что применение трех и более ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА [13], а применение 12 и более ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [14].

Нельзя не отметить еще один этап в развитии фармакотерапии БА. С появлением комбинаций ИГКС/ДДБА стало правилом применять их регулярно каждые 12 часов (для некоторых 1 раз в сутки), а в течение суток по потребности использовать КДБА для купирования симптомов. По мере роста потребности в применении КДБА оценивали стабильность состояния пациента и, при необходимости, увеличивали дозу ИГКС, а в тяжелых случаях прибегали к системным стероидам. Пациент обращался к врачу, когда, несмотря на регулярное применение ИГКС/ДДБА, у него нарастала потребность в КДБА.

Накопленный опыт по безопасности использования ИГКС (например, высоких доз ИГКС при небулайзерной терапии БА) и по кардиобезопасности КДБА, а также практика наращивания дозы ИГКС при отсутствии контроля над БА логично привели к применению ИГКС/ДДБА на регулярной

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России; научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 127994, Россия, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3. E-mail: pulmobas@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 74.)

основе и по потребности. Такая тактика использования будесонида-формотерола, названная в клинических исследованиях SMART-терапией (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), дала сразу ряд преимуществ [15].

Во-первых, пациент получил возможность естественным образом регулировать (увеличивать или уменьшать) дополнительный объем своей противовоспалительной терапии в зависимости от текущей возрастающей или уменьшающейся потребности. Применяя ИГКС/ДДБА по потребности ради облегчения симптомов, приносимого формотеролом, он временно увеличивал дозу ИГКС, которая брала под контроль воспаление. По мере уменьшения воспаления в стенке бронхов на фоне дополнительных ингаляций будесонида-формотерола снижалась и потребность в дополнительных ингаляциях данной фиксированной комбинации. Это уменьшало вероятность перехода усиления бронхоспазма в тяжелый приступ и необходимость обращения за помощью к врачу [16]. Во-вторых, тактика «единого ингалятора» увеличила частоту правильного использования устройства доставки. Ранее регулярное лечение и терапия по требованию часто осуществлялись с помощью разных устройств, а переход на одно устройство снизил частоту ошибок.

Так, применение дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) требует координации с нажатием на устройство со спокойным глубоким вдохом, а дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) — энергичного начала вдоха, чтобы достичь необходимой энергии турбулентности, которая обеспечит движение сухих частиц из агломератов или с фрагментов лактозы. Пациент с БА — заболеванием, имеющим у некоторых больных и черты психосоматического, — не всегда правильно пользуется устройством в экстренной ситуации. Переход на одно устройство, одну технику ингаляции стал залогом повышения эффективности терапии.

В 2019 г. накопилось достаточно данных, чтобы пересмотреть 1-ю ступень лекарственной терапии БА, одновременно было введено новое понятие «предпочтительный препарат для купирования симптомов БА (preferred reliever)». В эту категорию эксперты Глобальной инициативы GINA на 1–5-й ступени терапии БА включили комбинацию ИГКС и формотерола с уточнением, что доказательства для 1–2-й ступени терапии получены только для фиксированной комбинации будесонида-формотерола. Монотерапия КДБА в этом документе и в рекомендациях Российского респираторного общества более не является предпочтительной для купирования симптомов БА [17, 18].

Следует отметить, что КДБА не исключены полностью — они перемещены в другую категорию средств для купирования симптомов БА, причем КДБА могут применяться только совместно с базисной терапией, содержащей ИГКС, но не в виде монотерапии.

При тяжелом приступе, при невозможности использовать портативные устройства средство доставки КДБА и ИГКС — небулайзер. Но это не относится к регулярной терапии пациента, это экстраординарная ситуация.

Начиная с 2019 г. применение низкой дозы ИГКС в фиксированной комбинации с формотеролом стало универсальным средством на всех ступенях лечения БА, при любой степени тяжести заболевания, у пациентов с 12 лет, хотя тактика применения данной комбинации может быть различной [17–19]. Теперь пациент может использовать фиксированную комбинацию будесонида-формотерола Турбухалер®: 1) в режиме по потребности при легкой БА в качестве предпочтительного препарата для купирования

симптомов (160/4,5 мкг/доза); 2) в режиме по потребности (для купирования симптомов) с поддерживающей терапией (в виде единого ингалятора) на 3-й ступени и выше (80/4,5 и 160/4,5 мкг/доза); 3) в режиме регулярной терапии (если нет дополнительной потребности) на 3-й ступени и выше (см. инструкции к препарату Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг, 320/9 мкг).

МЕСТО ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БУДЕСОНИДА-ФОРМОТЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Интересен тот факт, что формотерол и будесонид были запатентованы в один год в 1972 г. — формотерол в Японии, а будесонид в Швеции. В виде комбинации два препарата разрешены к клиническому применению в 2000 г. в Швеции, в 2001 г. — в России, в 2006 г. — в США [20]. Первой фиксированной комбинацией будесонида-формотерола стал препарат Симбикорт® в многодозовом ДПИ Турбухалер®. Интересно и третье хронологическое совпадение — Турбухалер® был создан в том же 1972 г. сотрудником компании «Астра».

Существует история о том, что Кьелл Веттерлин, любящий отец, придумал это устройство для своей дочери, которая страдала БА.

В 2010 г. Симбикорт® Турбухалер® получил одну из самых престижных мировых наград — премию за лучший дизайн Good Design Award [21].

Опыт применения указанной комбинации в мире включает сотни тысяч наблюдений, о чем свидетельствует одна из последних публикаций из Северной Каролины, где на основании 15-летнего наблюдения более 100 000 случаев БА установлено, что применение комбинации ИГКС/ДДБА снижает частоту обострений в 1,76 раза [2].

Одним из ключевых исследований, положенных в основу изменений 1-й ступени терапии GINA в 2019 г., стало 52-недельное исследование SYGMA1 (NCT02149199), в котором приняли участие 3836 больных БА легкого течения. Пациенты были рандомизированы на три группы: 1277 больных 2 раза в день получали плацебо + тербуталин (0,5 мг) по потребности (группа тербуталина), 1277 больных — 2 раза в день плацебо + по потребности будесонид-формотерол (200 мкг будесонида и 6 мкг формотерола — дозы отмеренные, что соответствует 160/4,5 мкг доставленной) (группа будесонида-формотерола), 1282 пациента — 2 раза в день будесонид (200 мкг) + тербуталин по потребности (группа будесонида).

По среднему проценту недель, в течение которых больные хорошо контролировали БА, будесонид-формотерол превосходил тербуталин (34,4% против 31,1% недели; ОШ = 1,14; 95%-ный ДИ: 1,00–1,30; $p = 0,046$), но уступал поддерживающей терапии будесонидом (34,4% и 44,4% соответственно; ОШ = 0,64; 95%-ный ДИ: 0,57–0,73). Однако среднесуточная доза ИГКС в группе будесонида-формотерола (57 мкг) составляла 16,8% от дозы в группе будесонида (340 мкг).

Ежегодная частота тяжелых обострений в группе тербуталина составила 0,20, будесонида-формотерола — 0,07, поддерживающей терапии будесонидом — 0,09.

ОШ развития обострения при сравнении будесонида-формотерола с тербуталином составило 0,36 (95%-ный ДИ: 0,27–0,49), а при сравнении с поддерживающей терапией будесонидом — 0,83 (95%-ный ДИ: 0,59–1,16). Показатель приверженности лечению в группе будесонида — 78,9%.

Исследование наглядно показало, что у пациентов с легкой БА применение будесонида-формотерола по потребности обеспечивало лучший контроль над симптомами, чем использова-

ние тербуталина по потребности, но уступало поддерживающей терапии будесонидом. Однако это преимущество обеспечивалось более чем 4-кратным повышением дозы ИГКС. Иначе говоря, будесонид-формотерол, используемый по потребности, приводил к значительно более низкой стероидной нагрузке, чем поддерживающая терапия будесонидом [22].

В другом 52-недельном рандомизированном открытом контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 668 взрослых больных легкой формой БА пациенты были рандомизированы на три группы: Альбутерола (сальбутамола) (100 мкг в дозе ДАИ по потребности); будесонида (200 мкг, одна ингаляция через ДПИ Турбухалер® 2 раза в день + сальбутамол по потребности); будесонида-формотерола (200 мкг будесонида и 6 мкг формотерола (отмеренные дозы), через ДПИ Турбухалер® по потребности). Точные данные о приверженности к лечению получены с помощью электронного мониторинга использования ингаляторов.

Частота обострений в течение года была ниже у получавших будесонид-формотерол, чем в группе сальбутамола (0,195 против 0,400), тогда как у получавших будесонид на регулярной основе она существенно не отличалась (0,175). Однако средняя суточная доза ИГКС была значимо ниже при использовании фиксированной комбинации по потребности в сравнении с таковой при регулярных ингаляциях будесонида (107 мкг против 222 мкг).

Частота тяжелых обострений была значимо ниже в группе будесонида-формотерола, чем в группе сальбутамола (9 против 23) и в группе поддерживающей терапии будесонидом (9 против 21). Это открытое исследование подтвердило, что применение по потребности будесонида-формотерола превосходит использование сальбутамола в отношении предотвращения обострений БА легкого течения [23].

Группа испанских ученых недавно сделала обобщение четырех рандомизированных контролируемых исследований, обосновывающих замену КДБА на будесонид-формотерол. Два из них — рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, которые вошли в клиническую программу SYGMA, и два исследования реальной клинической практики — Novel START и PRACTICAL. Исследования SYGMA 1 и 2 показали, что фиксированная комбинация формотерола-будесонида Турбухалер® в режиме по потребности обеспечивала лучший контроль над астмой, чем применение β_2 -агониста короткого действия (тербуталина) у пациентов на 2-й ступени лечения по GINA.

Исследование SYGMA-2, в котором приняли участие 4176 пациентов (2089 в группе будесонида-формотерола и 2087 в группе поддерживающей терапии будесонидом), показало, что у пациентов с БА легкого течения комбинация формотерола-будесонида, применявшаяся по потребности, не уступала использованию будесонида дважды в день по влиянию на частоту тяжелых обострений в течение 52 недель лечения, но при этом стероидная нагрузка составила 25% от таковой у регулярно применявших будесонид.

Исследование Novel START подтвердило, что фиксированная комбинация будесонида-формотерола Турбухалер® по потребности превосходила КДБА сальбутамол по эффективности предотвращения обострений БА.

В исследовании PRACTICAL получены доказательства того, что фиксированная комбинация будесонида-формотерола Турбухалер®, используемая по потребности, более эффективно снижала частоту серьезных обострений, чем регулярное применение низких доз будесонида и тербуталина по потребности [24].

Опыт лечения пациентов с БА меняет подходы, делает терапию более надежной и удобной. Еще недавно четко дистанцированные друг от друга препараты и подходы постепенно приближались, слились воедино, и возник новый англоязычный термин anti-inflammatory reliever — противовоспалительный бронхолитик по потребности, — основанный на исследованиях будесонида-формотерола [25]. Все данные по возможностям противовоспалительного бронхолитика в режиме по потребности с поддерживающей терапией или без нее были получены при использовании ингалятора Турбухалер®, для других устройств данных клинических исследований в этом режиме нет (есть только данные об эквивалентности с будесонидом-формотеролом Турбухалер® в режиме регулярной терапии) [26, 27].

Комбинация беклометазона-формотерола в ДАИ, подобно будесониду-формотеролу, имеет доказательную базу для применения по потребности в сочетании с поддерживающей терапией (режим MART), но не в качестве самостоятельного противовоспалительного бронхолитика. Комбинация формотерола с флутиказоном в виде ДАИ не имеет данных по применению ни в качестве противовоспалительного бронхолитика, ни в режиме MART, а только для поддерживающей терапии с фиксированными дозами.

На сегодняшний день доказательства эффективного использования ИГКС/ДДБА в качестве противовоспалительного бронхолитика по потребности с поддерживающей терапией или без нее на всех ступенях терапии БА получены только для ДПИ Симбикорт® Турбухалер® в дозе 160/4,5 мкг для пациентов с 12-летнего возраста.

Мы уже отмечали ранее, что препарат Симбикорт® был зарегистрирован в США заметно позже, чем в Европе и России. Так и с концепцией противовоспалительного бронхолитика — в США FDA пока не одобрило применение препарата по потребности с поддерживающей терапией или без нее. Тем не менее даже в режиме регулярной терапии Симбикорт® Рапихалер, зарегистрированный в США с 2007 г., продемонстрировал клиническое преимущество в терапии БА перед другой комбинацией ИГКС/ДДБА [28].

В масштабном ретроспективном исследовании реальной клинической практики показано, что Симбикорт® Рапихалер в режиме регулярной терапии снижал частоту обострений БА в 2 раза эффективнее по сравнению с фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона пропионата ДАИ ($-0,15$ vs $-0,07$, 95%-ный ДИ: $0,85-0,99$; $p = 0,0255$) [28].

Очевидно, что высокие дозы КДБА, применяемые на фоне базисной терапии, могут вызывать системные эффекты, такие как тахикардия и гипокалиемия. Новая концепция предусматривает только одновременное применение формотерола с будесонидом, который восстанавливает чувствительность β_2 -адренорецепторов и поддерживает бронхолитический эффект формотерола [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что использование фиксированной комбинации будесонида-формотерола Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза у пациентов с бронхиальной астмой (БА) любой степени тяжести с 12 лет в качестве противовоспалительного бронхолитика с поддерживающей терапией или без нее является современным подходом к лечению БА, который упрощает его, обеспечивает оптимальный долгосрочный эффект, снижает частоту обострений и при этом помогает уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов, которую получает пациент.

Поэтому вполне логично, что данный подход включен как в последнее издание Global Initiative for Asthma 2020 г.,

так и в клинические рекомендации Российского респираторного общества 2019 г.

LITERATURE / REFERENCES

1. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: a review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018; 68(12): 1823-7.
2. McGeachie M.J., Wang A.L., Lutz S.M., Sordillo J.E., Weiss S.T., Tantisira K.G. et al. Real-Life patterns of exacerbations while on inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists for asthma over 15 years. *J. Clin. Med.* 2020; 9(3): 819. DOI: 10.3390/jcm9030819
3. Pan R., Wang X., Yi W., Wei Q., Gao J., Xu Z. et al. Interactions between climate factors and air quality index for improved childhood asthma self-management. *Sci. Total. Environ.* 2020; 723: 137804. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.137804
4. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы. *Терапия.* 2018; 2(20): 90-5. [Ushakova D.V., Nikonov E.L. *Epidemiology of asthma. Therapy.* 2018; 2(20): 90-5. (in Russian)]
5. Oliveira Lima A. Asthma, symptoms, pathology, diagnosis, treatment. *Hospital (Rio J.)*. 1947; 31(4): 625-45.
6. Andersson E. Prednisone in the treatment of bronchial asthma; comparative study on the effect of cortisone and prednisone. *Acta. Allergol.* 1955; 9(4): 297-303.
7. Frey H. Long-term effects of injectable depo-corticosteroids. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1971; 91(18): 1412-13.
8. Inman W.H.W., Adelstein A.M. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet.* 1969; 2(7615): 279-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)90051-8
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2018. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf (дата обращения — 15.06.2020).
10. Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J. Serevent Nationwide Surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993; 306(6884): 1034-7. DOI: 10.1136/bmj.306.6884.1034
11. U.S. Food and Drug Administration. Study of asthma-drug halted. *FDA Talk Paper.* 2003: T03-06.
12. 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/nppcr.2014.9
13. Stanford R.H., Shah M.B., D'Souza A.O., Dhamane A.D., Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109(6): 403-7. DOI: 10.1016/j.ana.2012.08.014
14. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(8): 842-6. DOI: 10.1164/rccm.200508-1338PP
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2006. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2006-GINA.pdf> (дата обращения — 15.06.2020).
16. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(2): 129-36. DOI: 10.1164/rccm.200407-8840C
17. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные

клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019. URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения — 15.06.2020). [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy, A.S., Bushmanov A.Yu., Vasilieva O.S. et al. *Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for bronchial asthma diagnosis and management, 2019.* URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (Access date: 15/06/2020). (in Russian)]

18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2020. <http://www.ginasthma.org> (дата обращения — 15.06.2020).
19. Jenkins C.R., Bateman E.D., Sears M.R., O'Byrne P.M. What have we learnt about asthma control from trials of budesonide/formoterol as maintenance and reliever? *Respirology.* 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1111/resp.13804
20. Визель А.А., Визель И.Ю. Некоторые аспекты применения комбинации формотерола и будесонида: что изменилось? *Медицинский совет.* 2019; 15: 99-104. [Vizel A.A., Vizel I.Yu. *Some aspects of application of the combination of formoterol and budesonide: what is changed? Medical Council.* 2019; 15: 99-104. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-99-104
21. Гаврисюк В.К. Четыре десятилетия инноваций в лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма та алергія.* 2015; 4: 48-50. [Gavrisyuk V.K. *Four decades of innovations in broncho-obstructive condition management. Asthma and Allergies.* 2015; 4: 48-50. (in Russian)]
22. O'Byrne P.M., Fitzgerald J.M., Bateman E.D., Barnes P.J., Zhong N., Keen C. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(20): 1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
23. Beasley R., Holliday M., Reddel H.K., Braithwaite I., Ebmeier S., Hancox R.J. et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(21): 2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
24. Domingo C., Rello J., Sogo A. As-needed ICS-LABA in mild asthma: what does the evidence say? *Drugs.* 2019; 79(16): 1729-37. DOI: 10.1007/s40265-019-01202-0
25. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Anti-inflammatory reliever therapy for asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124(1): 13-15. DOI: 10.1016/j.ana.2019.10.002
26. Лусс Л.В., Белоусов Ю.Б., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Новые возможности в лечении бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2017; 3(1): 10-16. [Luss L.V., Belousov Yu.B., Sidorovich O.I., Glushkova Ye.F. *New opportunities in treatment of bronchial asthma. Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otorhinolaryngology.* 2017; 3(1): 10-16. (in Russian)]
27. Weisfeld L., Shu Y., Shah T.P. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax and BF Turbohaler (with and without charcoal block) in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 53(7): 593-602. DOI: 10.5414/CP202238
28. Tuncel O., Williams S.A., Kern D.M., Elhefni H., Pethick N., Wessman C. et al. Comparative effectiveness of budesonide-formoterol combination and fluticasone-salmeterol combination for asthma management: a United States retrospective database analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2(6): 719-26. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.016

Поступила / Received: 24.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.07.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ДИ — доверительный интервал
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИМТ — индекс массы тела
 ИФА — иммуноферментный анализ
 КТ — компьютерная томография, компьютерная томограмма
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности
 МНО — международное нормализованное отношение
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
 ОШ — отношение шансов
 СД — сахарный диабет
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЦНС — центральная нервная система
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография, электрокардиограмма
 ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиограмма
 СРБ — С-реактивный белок