

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И β -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

EFFECTIVENESS OF INHALED CORTICOSTEROIDS AND LONG-ACTING β -AGONISTS COMBINATIONS IN REAL MEDICAL PRACTICE: RESULTS OF A MULTICENTER CROSS-SECTIONAL STUDY IN RUSSIAN PATIENTS WITH ASTHMA

Архипов В.В.¹, Айсанов З.Р.², Авдеев С.Н.^{3,4}

1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1.
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. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
4. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28.

Сведения об авторах:

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

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.: +7 (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский

Arkhipov V.V.¹, Aisanov Z.R.², Avdeev S.N.^{3,4}

1. Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 123995, Moscow, st. Barrikadnaya, 2, bldg. 1.
2. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1.
3. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, st. Trubetskaya, 8, bldg. 2.
4. Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: 115682, Moscow, Orekhovy Boulevard, 28.

Information about authors:

Arkhipov Vladimir Vladimirovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Aisanov Zaurbek Ramazanovich - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Avdeev Sergey Nikolaevich - Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member Of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Pulmonology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), head of the clinical department of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency; tel.: +7 (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Резюме

Актуальность проблемы

Подходы к терапии бронхиальной астмы совершенствуются с каждым годом, однако проблема ее контроля по-прежнему остается актуальной. Ключевую роль в терапии бронхиальной астмы играют комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия, однако в реальной практике такая терапия зачастую оказывается недостаточно эффективной, и уровень контроля бронхиальной астмы в популяции остается низким. Оптимизация использования этих препаратов, изменение привычных режимов терапии и внедрение в практику усовершенствованных ингаляторов могут улучшить приверженность терапии и технику ингаляции, что в свою очередь влияет на эффективность терапии.

Цель исследования

Описание ключевых характеристик выборки пациентов, получающих терапию бронхиальной астмы, в условиях реальной практики, и оценка факторов, влияющих на достижение ими контроля над астмой, в том числе на приверженность терапии.

Материалы и методы

В одномоментное кросс-секционное наблюдательное исследование в 124 центрах оказания первичной медицинской помощи 22 городов Российской Федерации были включены 3214 пациента старше 18 лет, с клиническим диагнозом астмы, установленным не менее 1 года назад, которые были способны выполнить спирометрический тест и заполнить опросники ACQ-5 и TAI-12.

Результаты

Оценка контроля над астмой по опроснику ACQ-5 показала, что среди участников исследования преобладали больные с неконтролируемой астмой - 56%. Контролируемая и частично контролируемая астма диагностирована у 21% и 19%, соответственно. Еще у 4% больных отмечалась тяжелая неконтролируемая астма. Более чем у половины больных (53.6%) опросник TAI выявил низкий уровень приверженности к терапии. Доля пациентов с контролируемой астмой и средняя частота обострений в год были достоверно ниже в подгруппах пациентов, получавших терапию экстрамелкодисперсной комбинацией ИГКС/ДДБА и комбинацией ИГКС/формотерол в режиме единого ингалятора, по сравнению с базисной терапией фиксированными и свободными комбинациями ИГКС и ДДБА.

Выводы

Основными препятствиями для достижения контроля над астмой являются низкая приверженность к терапии, монотерапия ингаляционными ГКС, ошибки при выполнении ингаляций, астма с поражением малых дыхательных путей и нежелательные эффекты терапии ИГКС. Назначение комбинации ИГКС-ДДБА в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля и в режиме MART позволяет значительно увеличить контроль над астмой, снизить риск нежелательных явлений и повысить приверженность пациентов к лечению. Возможной альтернативой для улучшения контроля над астмой является назначение комбинаций ИГКС-ДДБА для приема один раз в день.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, контроль над астмой, комбинации ИГКС/ДДБА, MART, приверженность терапии, малые дыхательные пути.

Abstract

Background

Asthma management approaches are improving yearly, but the problem of asthma control is still acute. Combinations of inhaled glucocorticosteroids (ICS) and long-acting β_2 -agonists (LABA) play a key role in asthma therapy, but in real practice effectiveness of this treatment can be insufficient and asthma control level in the population remains low. Optimizing the use of these drugs, changing

the usual therapy regimens and implementing of upgraded inhalers can improve adherence to treatment and inhalation technique, which in turn affects the effectiveness of therapy.

Study objectives

Description of the key characteristics of patient population getting asthma treatment in real practice, and an assessment of factors influencing asthma control, including adherence to therapy.

Materials and methods

A single-stage cross-sectional observational study in 124 primary health care centers in 22 cities of the Russian Federation included 3214 patients >18 years old, with a clinical diagnosis of asthma not less than 1 year, who were able to perform a spirometry test and fill out the ACQ-5 questionnaires and TAI-12.

Results

Assessment of asthma control according to ACQ-5 questionnaire showed that patients mostly had uncontrolled asthma (56%). Controlled and partially controlled asthma was diagnosed in 21% and 19% patients, respectively. 4% patients had severe uncontrolled asthma. In more than half of the patients (53.6%), the TAI questionnaire revealed a low level of adherence to therapy. The rate of patients with controlled asthma and the average frequency of exacerbations per year were significantly lower in subgroups of patients received therapy with extrafine combination ICS / LABA and combination ICS / formoterol in single inhaler regimen, compared with basic therapy using fixed and free combinations of ICS and LABA.

Findings

The main reasons of insufficient asthma control are low adherence to treatment, inhalation errors, ICS monotherapy, asthma with small airways dysfunction and adverse events of ICS therapy. Prescribing the combinations of ICS-LABA in extra-fine forms and using it in MART regimen can significantly increase asthma control, reduce risk of adverse events, and increase patient adherence to treatment. A possible alternative to improve asthma control is ICS-LABA combinations for once daily usage.

Key words

Asthma, asthma control, ICS/LABA, MART, maintenance and reliever therapy, adherence, small airways.

Введение

Терапевтическая стратегия лечения астмы, направленная на достижение и поддержание контроля, позволяет в условиях рандомизированных клинических исследований (РКИ) добиться хорошего ответа у большинства (до 70%) больных [1, 2]. Эта стратегия поддерживается международными рекомендациями (GINA) [3] и лежит в основе Российских рекомендаций по терапии астмы [4].

Однако, в реальной клинической практике многие пациенты так и не достигают хорошего кон-

троля над заболеванием [5–8], получая подобранные врачами дозы ингаляционных кортикостероидов (иГКС) и комбинированных препаратов. Причем повторные исследования в ряде европейских стран показали, что доля больных с плохим контролем над астмой не снизилась за последние годы [9]. В России плохой контроль является проблемой примерно для половины пациентов с астмой [10].

Существует несколько объяснений для различий, которые возникают при оценке эффективности комбинированной терапии в РКИ и реальной практике. Во-первых, процедура отбора пациентов для участия в РКИ создает недостаточно репрезентативную выборку, относительно реальной популяции пациентов [11, 12]. Во-вторых, сам факт участия в исследовании может повлиять на поведение участников [13], в частности, привести к увеличению комплаентности [14], что само по себе повышает эффективность изучаемой терапии [15].

Таким образом, реальная практика характеризуется условиями и особенностями, которые трудно или невозможно воспроизвести в РКИ. Поэтому, исследования в условиях реальной практики могут предоставить ценную дополнительную информацию относительно популяции больных астмой и лечебных подходов, применяемых в рутинной терапии пациентов [16].

Цели и задачи

Представленное исследование, опираясь на большую выборку (более 3000 пациентов), ставило своей целью представить комплексную оценку состояния больных астмой, получающих лечение у врачей первичного звена. Задачами исследования было: 1) описание ключевых характеристик пациентов, получающих лечение в условия реальной клинической практики и 2) оценка факторов, влияющих на достижение контроля над астмой, включая комплайнс. Кроме того, в исследовании проводилась оценка распространенности относительно новых подходов к назначению комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА): применение экстрамелкодисперсных аэрозолей, использование фиксированных комбинаций иГКС-формотерола для базисной терапии и купирования симптомов (MART) и назначение комбинации флутиказона фуроат - vilanterол один раз в сутки. В рамках исследования впервые проведена ретроспективная оценка влияния этих режимов терапии на уровень контроля над астмой в условиях реальной практики. Еще одной особенностью исследования была оценка приверженности к лечению, выполненная при помощи опросника «Test of the Adherence to Inhalers» (TAI) [17].

Пациенты и методы

Дизайн исследования и исследуемая популяция

Мы провели одномоментное кросс-секционное наблюдательное исследование в 124 центрах оказания первичной медицинской помощи из 22 городов Российской федерации. Исследование проводилось с апреля по декабрь 2018 г.

Больные включались в исследование по мере посещения центров оказания первичной медицинской помощи. В исследование были включены больные >18 лет, с клиническим диагнозом астмы, установленным не менее 1 года назад, которые были способны выполнить спирометрический тест и заполнить опросники ACQ-5 и TAI-12. В исследование не включались боль-

ные в состоянии обострения, а также пациенты у которых в первичной медицинской документации не было сведений о терапии, проводимой в течение последних 6 месяцев.

Исследование получило одобрение локальных этических комитетов лечебных учреждений и было проведено в соответствии с административными и регуляторными регламентами для рутинной медицинской практики, принятыми в РФ. Исследование не включало дополнительных диагностических или терапевтических вмешательств, не предусмотренных Федеральными рекомендациями по ведению больных астмой [4]. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемые показатели

Во время визита у больных собирались демографические и клинические показатели, включая информацию об истории курения и о контакте с профессиональными раздражителями. Данные о проводимой терапии и обострениях астмы, требовавших медицинской помощи, собирались на основании первичной медицинской документации.

Статус контроля над астмой на визитах устанавливался двумя путями:

- 1) заполнение опросника Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)¹. [18]) и
- 2) оценка врача-исследователя по критериям GINA [3].

Уровень приверженности терапии оценивался у каждого больного путем заполнения опросника «Test of the Adherence to Inhalers» (TAI) [17], в котором 50 баллов соответствует хорошей, 46-49 баллов — промежуточной, а ≤ 45 баллов — плохой приверженности к применению назначенных ингаляционных препаратов.

Всем больным проводилась спирометрия в соответствии со стандартами Американского и Европейского респираторных обществ (American Thoracic Society/European Respiratory Society) [19] и клинический анализ крови.

Для проведения анализа больные были стратифицированы по уровню контроля над астмой в соответствии с результатами заполнения опросника ACQ-5. Дополнительно нами выделялась группа больных с *тяжелой астмой*. К этой группе относились больные, получающие терапию, соответствующую шагу 5 по GINA 2019, и имеющие ≥ 1.5 баллов по шкале ACQ [20]. Мы оценили распространенность больных с различными уровнями контроля среди пациентов, включенных в исследование, и провели сравнение демографических и клинических показателей в разных странах. Отдельно для больных с неконтролируемой и тяжелой неконтролируемой астмой был проведен анализ факторов, сопряженных с плохим ответом на терапию, таких как фиксированная обструкция (ОФВ₁ /ФЖЕЛ < 0.7 , определялась как сохранение ОФВ₁ /ФЖЕЛ < 0.7 после ингаляции бронходилататора [21]), ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), дебют астмы в позднем возрасте, аспирииндуцированная астма, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), курение, профессиональные вредности и низкая приверженность к лечению (TAI ≤ 45 баллов).

Также нами была проведена оценка уровня контроля над астмой (по ACQ-5) и частоты

¹ Больные, набравшие ≤ 0.75 баллов по опроснику Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), рассматривались как пациенты с контролируемой астмой, значения ACQ-5 в диапазоне 0.75-1,5 соответствуют частичному контролю над заболеванием, а ≥ 1.5 баллов – неконтролируемой астме.

обострений в зависимости от стратегии применения комбинированной терапии на 3-4 шагах по GINA. Для этого пациенты, получающие ИГКС-ДДБА, были разделены на пять групп:

1. ИГКС-ДДБА в виде свободных комбинаций (в разных ингаляторах),
2. ИГКС-ДДБА в виде фиксированных (в одном ингаляторе) комбинаций²,
3. Комбинация ИГКС-ДДБА в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля,
4. ИГКС-формотерол для базисной терапии и купирования симптомов (MART) и
5. ИГКС-ДДБА для приема один раз в день.

Эти группы сравнивались по среднему значению АСQ, среднему числу обострений, требующих медицинской помощи за последний год (при условии, что терапия не изменялась за это время), степени приверженности лечению (по опроснику TAI) и доле больных, у которых на фоне лечения отмечались нежелательные лекарственные реакции (осиплость голоса, орофарингиальный кандидоз, частые респираторные инфекции и т.д.), которые по мнению исследователей были связаны с приемом ИГКС-ДДБА.

В рамках исследования проводилась оценка фенотипов бронхиальной астмы у всех пациентов, однако, с учетом того, что для выбора дальнейшей терапии в настоящее время рекомендовано учитывать фенотип только тяжелой астмы, в эту публикацию вошла только оценка фенотипов у пациентов с тяжелой астмой. При оценке фенотипы выделялись по следующим критериям: 1) время дебюта астмы (в возрасте до 13 лет - ранняя астма, с 13-ти лет - поздняя астма [22]); 2) число эозинофилов (эозинофильный фенотип определялся у больных с ≥ 300 клеток/мкл [23]); 3) индекс массы тела (астма ассоциированная с ожирением при величине ИМТ ≥ 30 кг/м² [24]); 4) атопия (положительные аллергические тесты в анамнезе); 5) аспирин-индуцированная астма.

Наконец, в ходе визита, врачи первичного звена должны были оценить технику выполнения ингаляционного маневра. Оценка техники выполнения ингаляций относится к компетенции лечащего врача, поэтому мы не устанавливали список критических ошибок. Врач отмечал «критическую ошибку», если она была, по его мнению, достаточно серьезной и требовала дополнительного обучения или даже замены ингалятора.

Статистический анализ

Для описания качественных переменных применялись абсолютные значения и проценты. При описании количественных переменных использовались измерения центральной тенденции (среднее значение, медиана), измерения положения (квартили) и дисперсии (SD). Характеристики пациентов сравнивали с использованием ANOVA для множественных сравнений. Тест χ^2 (критерий Фишера для частот) применялся для сравнения категорий. Анализ был выполнен для полного набора данных анализа и наборов данных подгрупп. Статистическая значимость была установлена на уровне $\alpha = 0,05$. Расчеты проводились при помощи статистического пакета GraphPad Prism version 8.0.0 for Mac OS (GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com).

2. кроме формотерола/ДДБА, назначенного в виде экстрамелкодисперсной аэрозоли и/или в виде для базисной терапии и купирования симптомов

Результаты

За время проведения исследования в исследовательские центры обратился 3921 пациент с бронхиальной астмой, из числа которых 3214 пациентов были включены в исследование. Среди участников исследования 64.3% были женщинами, а средний возраст участников составил 52.6 (15.9 SD) лет. Средняя продолжительность заболевания на момент проведения исследования - 13.2 (10.7) лет. Характеристики участников исследования в зависимости от уровня контроля над астмой представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от уровня контроля астмы

Table 1. Patients characteristics in accordance with asthma control level

	Контролируемая астма (КА)	Частично кон- тролируемая (ЧКА)	Неконтролируе- мая (НА)	Тяжелая неконтро- лируемая (ТНА)
Больные, N (%)	672 (21)	617 (19)	1797 (56)	128 (4)
Женщины, %	74.6	68.8	61.9	61.7
Возраст, годы (SD)	50.4 (16.28)	52.1 (15.43)	53.1 (15.91)	59.9 (11.93)
	$P < 0.0001$ - ТНА vs КА, ЧКА и НА $P = 0.0009$ - КА vs НА			
Средняя про- должительность заболевания, годы (SD)	12.4 (10.67)	13.0 (9.95)	13.3 (10.85)	17.6 (11.26)
	$P < 0.0001$ - ТНА vs КА, ЧКА и НА			
ОФВ ₁ , % от должного	81.3 (15.59)	77.6 (16.58)	68.3 (16.84)	62.7 (18.63)
	$P = 0.0012$ - КА vs ЧКА; $P < 0.0001$ - КА vs НА; $P < 0.0001$ - ТНА vs КА, ЧКА и НА;			
Больные с ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0.7, %	3.6	8.0	12.4	22.2
	$P = 0.0007$ - КА vs ЧКА; $P < 0.0001$ - КА vs НА; $P < 0.0001$ - КА vs ТНА; $P = 0.0021$ - НА vs ТНА; < 0.0001 - ТНА vs КА, ЧКА.			
Обратимость ОФВ ₁ , % (SD)	11.61 (11.16)	13.10 (12.61)	14.56 (13.23)	14.23 (13.59)
	$P < 0.0001$ КА vs НА и ТНА			
Эозинофилы, кл/мклL, n (SD)	309.3 (243.1)	326.0 (229.6)	305.2 (214.5)	317.5 (280.3)
	$P = 0.3723$ (ANOVA P value summary)			
Ср. балл ACQ, n (SD)	0.27 (0.2371)	1.09 (0.2094)	2.79 (0.8192)	2.95 (0.8747)
	$P < 0.0001$ (ANOVA P value summary)			
Ср. число	0.49 (0.8014)	0.87 (1.022)	1.47 (1.400)	2.00 (1.425)

обострений, требующих мед. помощи, на 1 больного в год, n (SD)				
	<i>P<0.0001 KA vs ЧКА, HA и THA; P<0.0001 ЧКА и HA vs THA; P<0.0001 ЧКА vs HA;</i>			
Больные с частыми (≥ 2 -х) обострениями, %	0	23.0	46.8	68.8
	<i>P<0.0001 THA vs HA и ЧКА; P<0.0001 ЧКА vs HA;</i>			
Больные с тяжелыми обострениями, %	0	4.4	18.1	59.4
Ср. число вдохов β_2 -агонистов короткого действия в нед. n (SD)	3.2 (5.752)	5.4 (6.812)	10.1 (10.22)	14.57 (12.16)
	<i>P<0.0001 KA vs ЧКА; P<0.0001 KA и ЧКА vs HA; P<0.0001 THA vs KA, ЧКА и HA;</i>			
Курение никогда не курили (%)	72.5	72	66	61
бывшие курильщики (%)	17.5	18	20	22
курят (%)	10	10	14	17
Ср. стаж курения, пачко-лет (SD)	5.2 (11.02)	5.6 (11.42)	7.5 (13.65)	11.1 (17.13)
	<i>P<0.0001 KA и ЧКА vs THA; P=0.0006 KA vs HA; P<0.0001 KA vs ЧКА; P=0.0094 ЧКА vs HA; P=0.0100 HA vs THA;</i>			
Терапия:				
GINA шаг 1, %	<1	2	7	0
GINA шаг 2, %	8	12	16	0
GINA шаг 3, %	41	45	46	0
GINA шаг 4, %	48	38	31	0
GINA шаг 5, %	2	2	0	100
SD - стандартное отклонение				

Большинство больных в исследовании находилось на 3-м (42.0% от общего числа) и 4-м (38.8%) шагах терапии по GINA 2019. Еще 4.3% не получали постоянно поддерживающий

терапии, а 13.2% получали монотерапию иГКС. Наконец, 4.9% получали терапию, соответствующую шагу 5 по GINA 2019. Большинство больных (91.8%) для облегчения симптомов использовали бронхолитики короткого действия, а 9.2% пациентов купировали симптомы фиксированной комбинацией иГКС-формотерол (в режиме MART).

Контроль над астмой

Согласно оценке по опроснику ACQ, среди участников исследования преобладали больные с неконтролируемой астмой - 56%. Контролируемая и частично контролируемая астма диагностирована у 21% и 19%, соответственно. Пациенты с тяжелой неконтролируемой астмой выделялись отдельно, их доля составила 4% от общей популяции пациентов, включенных в исследование. Параллельно с оценкой по ACQ исследователи должны были предоставить оценку уровня контроля, опираясь на методики, принятые в их рутинной практике. Согласно оценке врачей первичного звена на долю контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой астмы приходилось 18.3%, 51.6% и 31.1%, соответственно.

Минимальная доля больных с контролируемой астмой (3.6%) была выявлена среди больных, не получавших иГКС (GINA шаг 1). Затем по мере увеличения объема терапии доля больных с контролем над астмой увеличивается до 28.6% на 4 шаге по GINA 2019. Однако, на 5-м шаге терапии доля больных с контролируемой астмой снижается до 8.9% (см. рисунок 1).

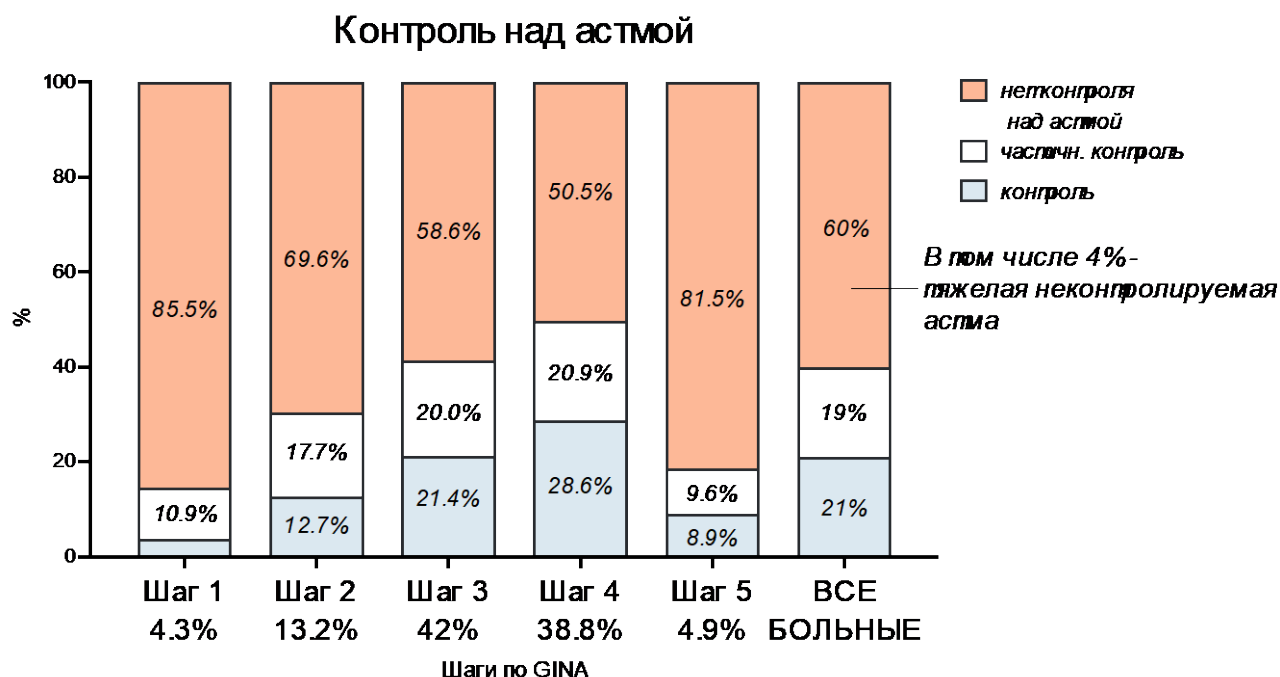


Рисунок 1. Контроль над астмой на разных шагах терапии по GINA

Figure 1. Asthma control according to GINA Steps

Больные в группе тяжелой неконтролируемой астмой оказались достоверно старше, чем в остальных группах ($P < 0.0001$), а продолжительность заболевания на 4-5 лет больше, чем в других группах. В порядке снижения контроля над астмой (от контролируемой до тяжелой неконтролируемой) у больных отмечалось достоверное сокращение величины объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). По сравнению с больными, у которых астма

контролировалась, величина ОФВ₁ в группе с частичным контролем оказалась на 4.5% ниже (P=0.0012), в группе неконтролируемой астмы на 16% ниже (P<0.0001), а в группе с тяжелой неконтролируемой астмой на 23% ниже (P<0.0001). Также по мере снижения контроля достоверно увеличивалась доля больных с фиксированной обструкцией: от 3.6% среди больных с контролируемой астмой до 22% у больных с тяжелой астмой (P<0.0001). исследователи затрудняются ответить на вопрос, почему доля фиксированной обструкции среди пациентов с тяжелой астмой была ниже, чем аналогичные показания в литературных источниках. Данные о точной распространенности фиксированной обструкции воздушного потока среди пациентов с астмой ограничены, но, как правило, исследования дают оценки от 20% [25] до 49% [26]. В любом случае различия в оценках между исследованиями выполненными в разные годы, в разных странах, у больных, получавших разную терапию довольно обычное дело, не требующее комментариев, тем более, что речь не идет о первичных точках исследования. Число обострений в группе с тяжелой неконтролируемой астмой оказалось в 4 раза выше по сравнению группой хорошего контроля (P<0.0001). С другой стороны, исследование не выявило достоверных различий между группами с разным уровнем контроля над астмой по числу эозинофилов крови (см. таблицу 1).

Нами был идентифицирован ряд факторов, достоверно ассоциированных с низким уровнем контроля, тяжелым течением астмы и частыми обострениями (см. таблицу 2). К таким факторам относятся низкие показатели спирометрии (ОФВ₁ <60% от должного), высокая степень обратимости ($\geq 20\%$) в пробе с сальбутамолом и фиксированная обструкция (ОФВ₁ /ФЖЕЛ <0.7 после ингаляции бронходилататора). Сочетание бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), аспирин-ассоциированная астма и неатопическая астма также были достоверно ассоциированы с недостаточным контролем и риском частых обострений. С другой стороны, фенотип астмы, ассоциированный с избыточной массой тела, высокая эозинофилия и дебют астмы в возрасте старше 50 лет одинаково часто отмечались как у больных с хорошим контролем над заболеванием, так и у пациентов с неконтролируемой астмой.

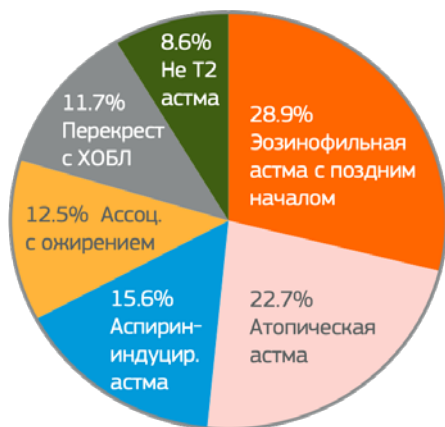
Недостаточная приверженность к лечению достоверно ассоциировалась с неконтролируемой астмой (отношение рисков (OR) 2.64 (2.188 - 3.191); P<0.0001) и частыми обострениями (OR 1.36 (1.145 - 1.616); P=0.0004). Нежелательные явления, связанные по мнению исследователей с приемом ИГКС, также достоверно ассоциировались с плохим контролем и частыми обострениями (см. таблицу 2).

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с уровнем контроля, тяжестью и частыми обострениями астмы

Table 2. Factors associated with asthma control, severity and frequent exacerbations

Факторы, ассоциированные с уровнем контроля.	Неконтролируемая астма		Тяжелая неконтролируемая астма		Астма с частыми обострениями	
	Соотношение шансов OR (95%)	P	Соотношение шансов OR (95%)	P	Соотношение шансов OR (95%)	P

	ДИ)		ДИ)		ДИ)	
ОФВ ₁ <60% от должного	3.15 (2.532 to 3.935)	<0.0001	7.07 (4.679 to 10.59)	<0.0001	3.19 (0.2521 to 0.3937)	<0.0001
Обрати- мость ≥20%	2.16 (1.606 to 2.920)	<0.0001	2.47 (1.481 to 4.078)	0.0005	1.37 (1.067 to 1.747)	0.0134
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0.7	2.39 (1.780 to 3.234)	<0.0001	4.77 (2.841 to 8.077)	<0.0001	2.22 (1.656 to 2.988)	<0.0001
ХОБЛ	1.50 (0.9882 to 2.283)	0.0515	5.37 (2.827 to 10.02)	<0.0001	11.21 (7.725 to 16.50)	<0.0001
Низкая при- вержен- ность к ле- чению (TAI ≤45 баллов)	2.64 (2.188 to 3.191)	<0.0001	0.92 (0.6096 to 1.379)	0.6934	1.36 (1.145 to 1.616)	0.0004
НЯ на фоне терапии	1.63 (1.337 to 1.987)	<0.0001	1.68 (1.132 to 2.512)	0.0109	2.42 (2.015 to 2.909)	<0.0001
Неатопиче- ская астма	1.42 (1.100 to 1.652)	<0.0001	1.85 (1.235 to 2.773)	0.0024	1.29 (1.091 to 1.517)	0.0026
Аспирин- индуциро- ванная астма	0.89 (0.685 to 1.180)	0.4516	2.49 (1.450 to 4.012)	0.0005	1.79 (1.311 to 2.432)	0.0002
ГЭРБ	1.27 (1.059 to 1.522)	0.0097	1.14 (0.7148 to 1.795)	0.5728	1.58 (1.302 to 1.913)	<0.0001
Курящие и бывшие ку- рильщики ≥10 пачко- лет	1.32 (1.106 to 1.577)	0.0021	1.87 (1.221 to 2.788)	0.0026	1.88 (1.550 to 0.6452)	<0.0001
Курящие в настоящее время	1.45 (1.145 to 1.840)	0.0018	1.65 (0.9705 to 2.797)	0.0665	1.23 (0.9933 to 1.621)	0.1374
Профессио- нальные вредности	1.14 (0.8726 to 1.493)	0.3360	1.27 (0.7563 to 2.185)	0.3817	1.33 (1.045 to 0.9571)	0.0199
Эозино- филы ≥300 кл/мкл	1.01 (0.8119 to 1.260)	0.9272	1.43 (0.8851 to 2.295)	0.1441	1.10 (0.9028 to 1.342)	0.3476
ИМТ >30 кг/м ² , неато- пическая астма с поздним де- бютом	1.21 (0.9463 to 1.551)	0.1353	1.49 (0.9353 to 2.395)	0.1007	1.12 (0.8938 to 1.397)	0.3266



Дебют астмы в возрасте >13 лет	1.28 (0.9651 to 1.708)	0.0855	1.51 (0.7529 to 3.139)	0.2418	0.93 (0.7065 to 1.227)	0.6252
Дебют астмы в возрасте >50 лет	1.15 (0.9752 to 1.359)	0.0944	1.01 (0.6650 to 1.545)	0.9608	1.11 (0.9237 to 1.335)	0.2639
ИМТ - индекс массы тела, НЯ - нежелательное явление, ГЭРБ - гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. ДИ - доверительный интервал SD - стандартное отклонение						

Фенотипы определялись у всех больных, но поскольку только при тяжелой астме фенотип имеет клиническое значение и может определять выбор терапии, то именно результаты по тяжелой астме вошли в настоящую публикацию.

Распределение пациентов по фенотипам представлено на рисунке 2.

Рисунок 2. Фенотипы тяжелой астмы

Figure 2. Severe asthma phenotypes

Возрастной лимит для понятия астма с поздним дебютом никогда не был строго установлен. Описывая астму с поздним дебютом, исследователи выбирали в качестве нижней планки возраст пациентов от 12 лет [27] до 65 лет [28]. Потому в нашей статье мы используем для описания случаев с поздним возникновением астмы два совершенно формально выбранных возраста: >13 лет и >50 лет.

Сравнение средней величины АСQ не выявило клинически значимых различий между исследуемыми фенотипами тяжелой астмы. Но при этом среди больных с аспириин-индуцированной астмой и астмой в сочетании с ХОБЛ среднее число обострений и госпитализаций оказалось достоверно выше ($p < 0.01$), чем у больных с любыми другими фенотипами. Также у больных с сочетанием астма и ХОБЛ отмечались наиболее низкие показатели спирометрии, но при этом уровень обратимости обструкции после назначения сальбутамола был достоверно выше, чем при любом другом клиническом фенотипе.

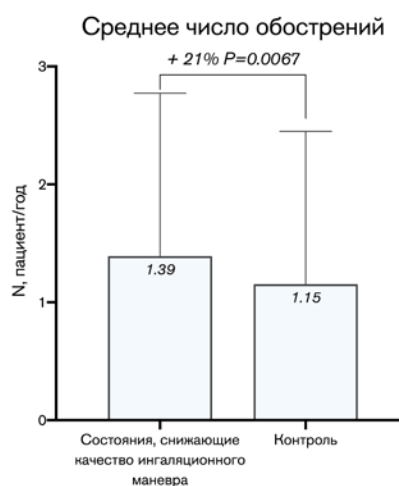
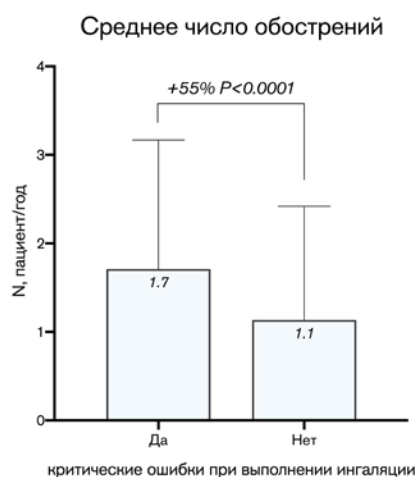
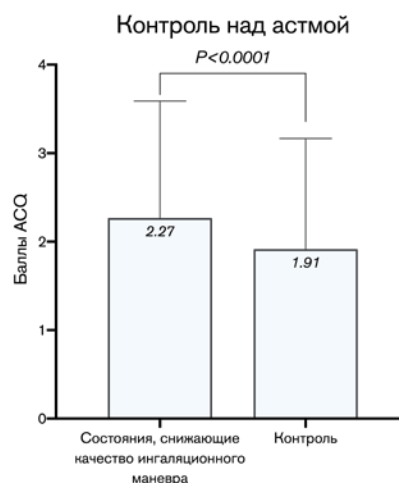
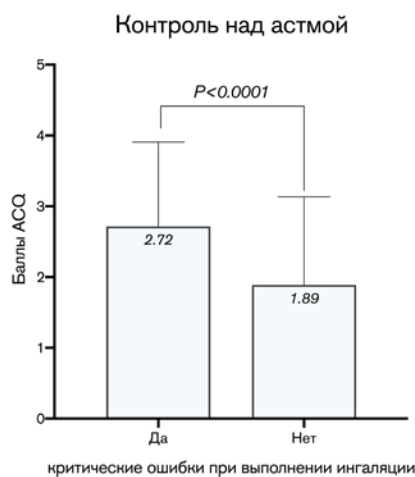
Следует отметить, что настоящее исследование не смогло предоставить должную оценку фенотипам тяжелой астмы из-за того, что подобные больные относительно редко встречаются в практике врачей первичного звена.

Исследование не предполагало исследований, опираясь на которые можно было бы констатировать заинтересованность малых дыхательных путей у больных астмой. Тем не менее, опираясь на клинические признаки, перечисленные в Российских согласованных рекомендациях [29], можно заключить, что значимая часть пациентов имеют клинические особенности, свойственные для астмы с вовлечением малых дыхательных путей: больные с фиксированной обструкцией (27.7%), пациенты с сочетанием астмы и ХОБЛ (16%), курящие больные (13%) и бывшие курильщики (18.9%).

По мнению исследователей, из числа больных, включенных в исследование, 7.3% пациентов совершали ингаляции с критическими ошибками. Ср. число обострений в этой группе больных оказалось на 55% выше, чем у пациентов, адекватно выполнявших ингаляционный маневр (RR 1.55; $P < 0.0001$). Такие больные также имели клинически и статистически достоверно более низкий уровень контроля над астмой по шкале ACQ ($\Delta 0.83$ балла; $P < 0.0001$). Кроме того, у 15% больных имелись заболевания и состояния, которые потенциально могли отрицательно повлиять на выполнение ингаляционного маневра (тремор, нарушение мелкой моторики, артриты суставов кисти, сниженное зрение, проблемы с запоминанием и т.п.). Больные с такими состояниями также достоверно хуже контролировали заболевание (см. рисунок 3).

Рисунок 3. Влияние критических ошибок при выполнении ингаляций и состояний, потенциально снижающих качество ингаляционного маневра, на контроль над астмой и среднее число обострений

Figure 3. Impact of critical inhalation errors and conditions that potentially reduce the quality of the inhalation maneuver on asthma control and the average number of exacerbations



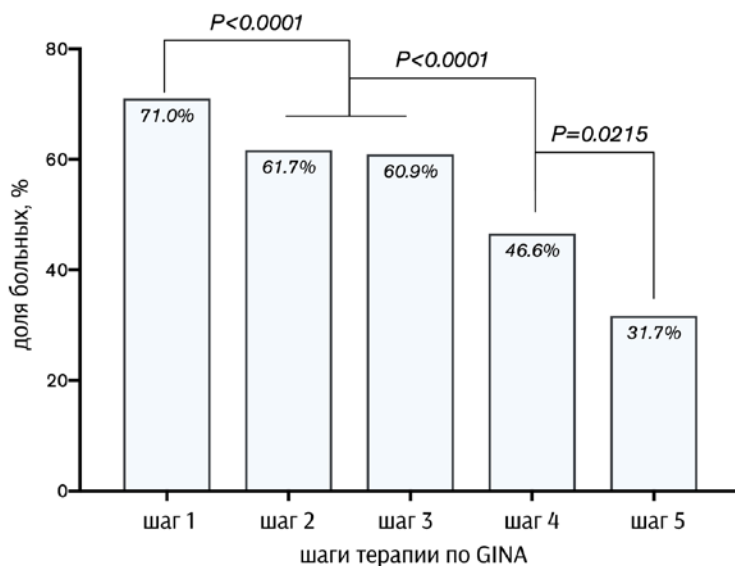
Приверженность терапии

Более чем у половины больных (53.6%) опросник ТАИ выявил низкий уровень приверженности к терапии. Хорошая и промежуточная приверженность отмечалась у 19.6% и 26.8% больных, соответственно. В 75.5% случаев больные спорадически забывали принимать препараты, но наряду с этим 68.7% респондентов сообщили о том, что они периодически, по разным причинам, прекращали выполнять ингаляции. Наконец, в 10.2% случаев некомплаентность была связана с тем, что больные не знали режима дозирования или не умели правильно обращаться с ингалятором.

Самая высокая доля больных с низкой приверженностью к лечению отмечалась на 1-м шаге терапии по GINA - 71.0%, по мере увеличения объема терапии число некомплаентных пациентов снижалось так, что на пятом шаге только 31.7% больных имели низкие показатели приверженности по ТАИ (см. рисунок 4).

Рисунок 4. Доля больных с плохой приверженностью к лечению на разных шагах терапии

Figure 4. Percentage of patients with low adherence according to GINA Steps



Сравнение среднего значения АСQ показало, что больные с хорошей приверженностью к терапии имели статистически ($P<0.0001$) и клинически (-0.51 балл) достоверно более высокий уровень контроля над заболеванием (см. рис. 5) по сравнению с пациентами с плохой приверженностью. У больных, которые получали ИГКС-ДДБА в режиме MART, среднее значение ТАИ оказалось достоверно выше, по сравнению с больными, которые получали ИГКС-ДДБА дважды (различия 1.55 балла, $P=0.0029$) или один раз в день (различия 3.07 балла, $P=0.0009$) - см. таблицу 3.

Рисунок 5. Приверженность к терапии (оценка по шкале ТАИ-12) и средний уровень контроля над астмой (по опроснику АСQ-5).

Figure 5. Treatment adherence (assessed using TAI-12) and asthma control (using ACQ-5)

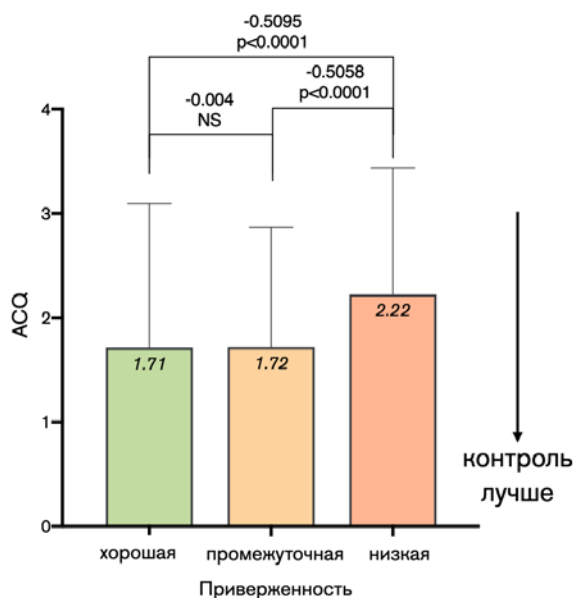


Таблица 3. Приверженность терапии в зависимости от режима назначения ИГКС/ДДБА

Table 3. Therapy adherence in accordance with ICS/LABA treatment regimens

Режим терапии	Среднее значение TAI-10, N (SD)	Доля больных с хорошей приверженностью, %	Доля больных с промежуточной приверженностью, %	Доля больных с низкой приверженностью, %
ФФ/В один раз в день	41.5 (8.46)	13.8	34.0	52.1
иГКС-ДДБА дважды в день	43.02 (6.71)	19.7	26.7	53.6
иГКС-ДДБА в режиме MART	44.57 (6.10) *	28.3	29.9	41.7
* - $P=0.0029$ vs иГКС-ДДБА дважды в день и $P=0.0009$ vs ФФ/В один раз в день. ДИ - доверительный интервал SD - стандартное отклонение ФФ/В – фиксированная комбинация флутиказона фууроата и вилантерола				

Ответ на комбинированную терапию

Ответ на комбинированную терапию изучался у больных на 3 и 4 шагах GINA 2019 (см. таблицы 4 и 5). Больные с тяжелой астмой, получающие терапию в рамках шага 5, в этот анализ не включались. Обобщенные результаты для шага 3 и 4 представлены на рисунке 5. Как видно из представленных результатов, больные, получавшие более современные лекарственные препараты и режимы терапии, а именно, иГКС/ДДБА в режиме MART и иГКС-ДДБА в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля (БДП/формотерол), имели достоверно более высокий уровень контроля над астмой, по сравнению с приемом обычных иГКС-ДДБА дважды в день. Также у пациентов, находящихся на 4 ступени терапии по GINA, лучший контроль достигался при использовании комбинации флутиказона фууроат/вилантерол (ФФ/В) для приема один раз в день, однако в связи с тем, что врачи-исследователи не включили в исследование пациентов, получавших низкую дозу ФФ/В, получить данные для 3 ступени не представилось возможным. При этом различия в уровне контроля превышали уровень минимальных клинически значимых отличий (>0.5 баллов по шкале ACQ). Кроме того, терапевтические опции, включавшие иГКС/ДДБА в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля и иГКС/ДДБА в режиме MART, продемонстрировали достоверно более низкую частоту обострений бронхиальной астмы, по сравнению с традиционной базисной терапией иГКС/ДДБА в форме дозированных аэрозольных ингаляторов и порошковых ингаляторов с масс-медианным размером частиц в пределах 2-5 мкм (на 35% и 45% ниже, соответственно), что продемонстрировано на рисунке 6. В отношении иГКС/ДДБА для однократного применения достоверного снижения частоты обострений показано не было, что может быть связано с небольшим количеством пациентов в этой подгруппе, не позволившей достичь статистической значимости.

Таблица 4. Эффективность и безопасность различных вариантов терапии для шага 3 по GINA

Table 4. Effectiveness and safety of different therapies in GINA Step 3

Параметры	Варианты терапии GINA шаг 3
-----------	-----------------------------

оценки эффекта	иГКС-ДДБА фиксированные комбинации (размер частиц от 2 до 5 мкм) n=652	иГКС-ДДБА свободные комбинации n=303	БДП-Формотерол экстрамелкодис- персный аэрозоль n=330	иГКС-Формоте- рол в режиме MART n=91
Средний балл ACQ, n (SD)	2.05 (1.191)	2.28 (1.168) *	1.46 (1.121) ****	1.46 (1.437) ****
Среднее число обострений, тре- бующих мед. по- мощи, на 1 боль- ного в год, n (SD)	1.23 (1.244)	1.35 (1.331) *	0.79 (1.180) ****	1.04 (1.182) ****
Средний балл TAI, n (SD)	42.1 (6.822)	41.1 (7.450)	43.4 (6.306) *	42.4 (6.652)
Больные с НЯ, n (%)	236 (36.2)	113 (37.3)	84 (25.5) OR 0.60 (0.4491 to 0.8093) [†]	35 (38.5)
Среднее число ингаляций для ку- пирования симп- томов в нед. n (SD)	7.54 (8.887)	9.24 (9.117) *	5.02 (6.630) ****	8.18 (10.45)
* - p<0.05, **** -p<0,0001 vs иГКС-ДДБА фиксированные комбинации (ANOVA для мно- жественных сравнений). [†] - p=0.0007 vs иГКС-ДДБА фиксированные комбинации (тест χ^2) иГКС - ингаляционные ГКС ДДБА - β_2-агонисты длительного действия БДП - беклометазона дипропионат MART – режим терапии, предписывающий назначение препарата иГКС/формотерол для ба- зисной терапии и купирования симптомов ACQ - опросник Asthma Control Questionnaire (18) TAI - опросник Test of the Adherence to Inhalers (17) ДИ - доверительный интервал SD - стандартное отклонение				

Таблица 5. Эффективность и безопасность различных вариантов терапии для шага 4 по GINA

Table 5. Effectiveness and safety of different therapies in GINA Step 4

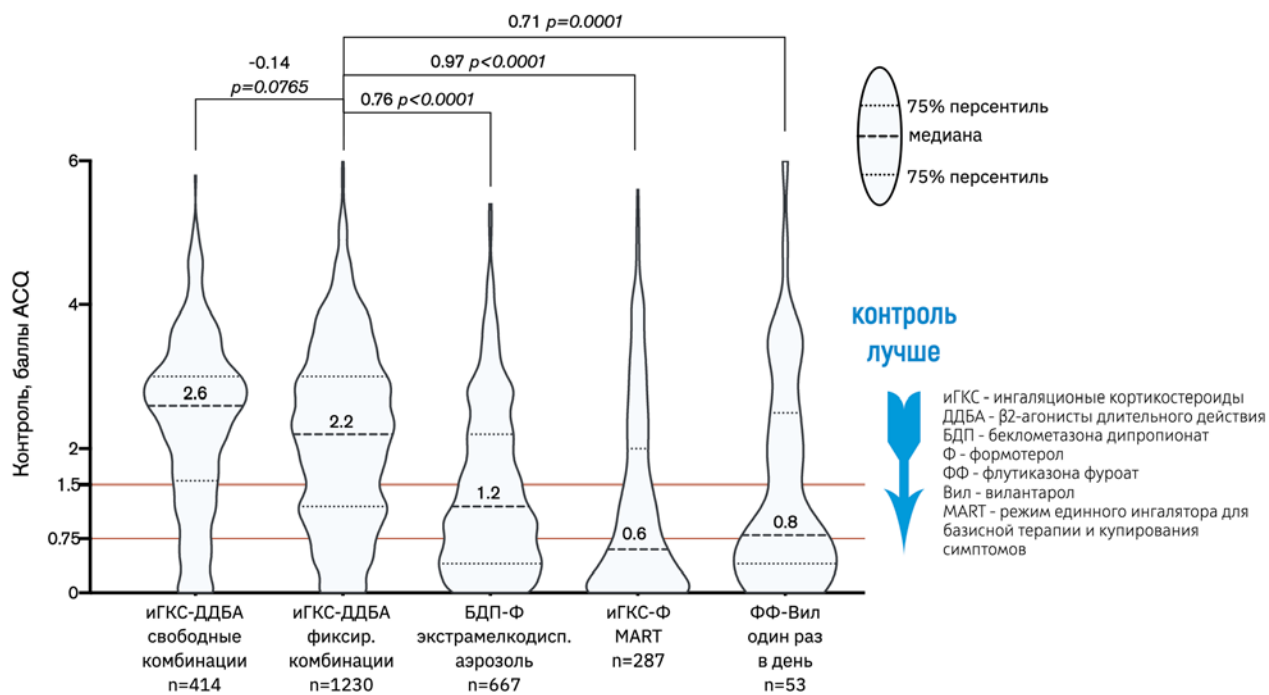
Параметры оценки эф- фекта	Варианты терапии GINA шаг 4				
	иГКС-ДДБА фиксирован- ные комби- нации (сред- ний размер	иГКС- ДДБА сво- бодные ком- бинации	БДП-Формо- терол экстра- мелкодис- персный аэро- золь	иГКС-Формо- терол в ре- жиме MART n=196	иГКС-ДДБА для приема один раз в день

	частиц 2-5 мкм) n=435	n=111	n=337		n=39
Средний балл ACQ, n (SD)	2.91 (1.263)	2.44 (1.227)	1.33 (1.120) ****	1.07 (1.216) ****	1.21 (1.279) ****
Среднее число обострений, требующих мед. помощи, на 1 больного в год, n (SD)	1.53 (1.353)	1.60 (1.331)	0.86 (1.351) ****	0.73 (1.043) ****	1.00 (0.9177)
Средний балл TAI, n (SD)	42.9 (6.257)	48.8 (6.623)	45.3 (5.370) ****	45.5 (5.725) ****	43.4 (6.551)
Больные с НЯ, n (%)	163 (37.5)	47 (42.3)	81 (24.0) OR 0.53 (0.3826 to 0.7259) [†]	34 (17.4) OR 0.35 (0.2293 to 0.5331) [†]	11 (28.2)
Среднее число ингаляций для купирования симптомов в нед., n (SD)	9.25 (10.36)	12.65 (13.38) **	5.32 (7.551) ****	4.13 (6.424) ****	3.62 (6.512) **
** - p<0.01, **** -p<0,0001 vs иГКС-ДДБА фиксированные комбинации (ANOVA для множественных сравнений). [†] - p<0.0001 vs иГКС-ДДБА фиксированные комбинации (тест χ^2). иГКС - ингаляционные ГКС ДДБА - β_2 -агонисты длительного действия БДП - беклометазона дипропионат MART - назначение препарата для базисной терапии и купирования симптомов ACQ - опросник Asthma Control Questionnaire (18) TAI -опросник Test of the Adherence to Inhalers (17) ДИ - доверительный интервал SD - стандартное отклонение					

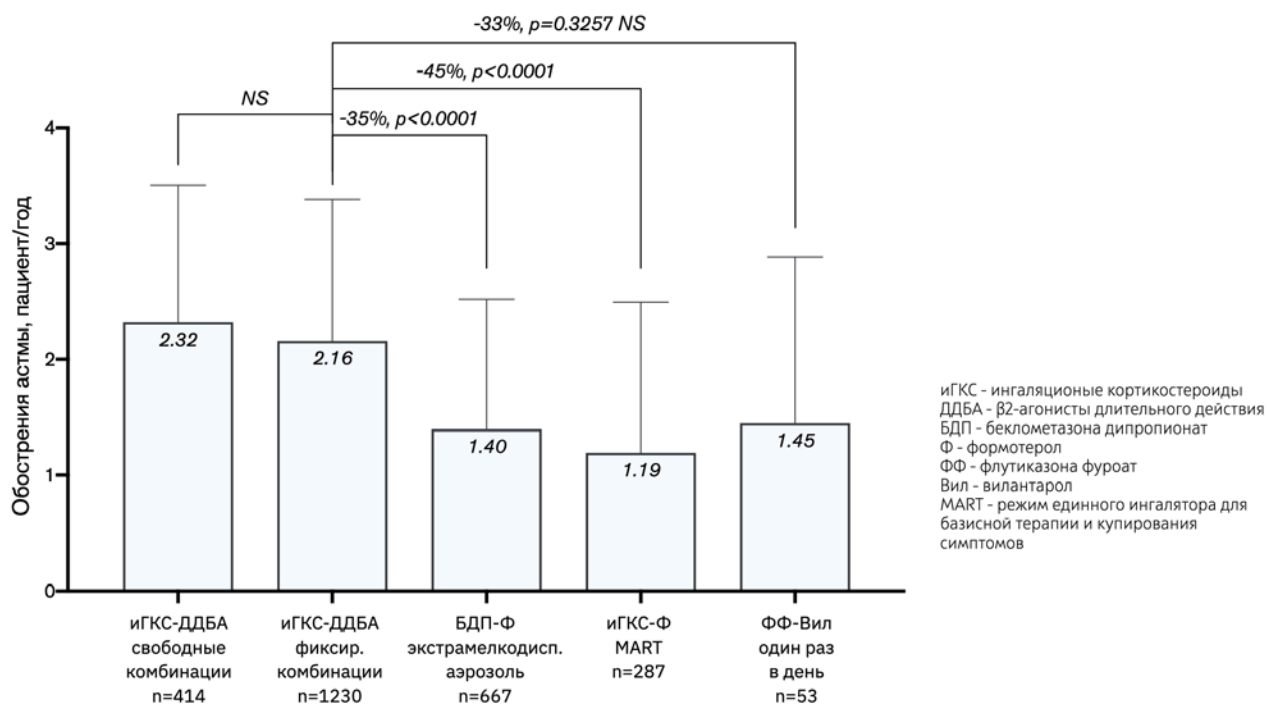
Рисунок 6. Влияние различных схем назначения иГКС-ДДБА на А: контроль над астмой и В: среднее число обострений.

Figure 6. ICS/LABA regimen effect on asthma control (A) and exacerbation rate (B)

А



В



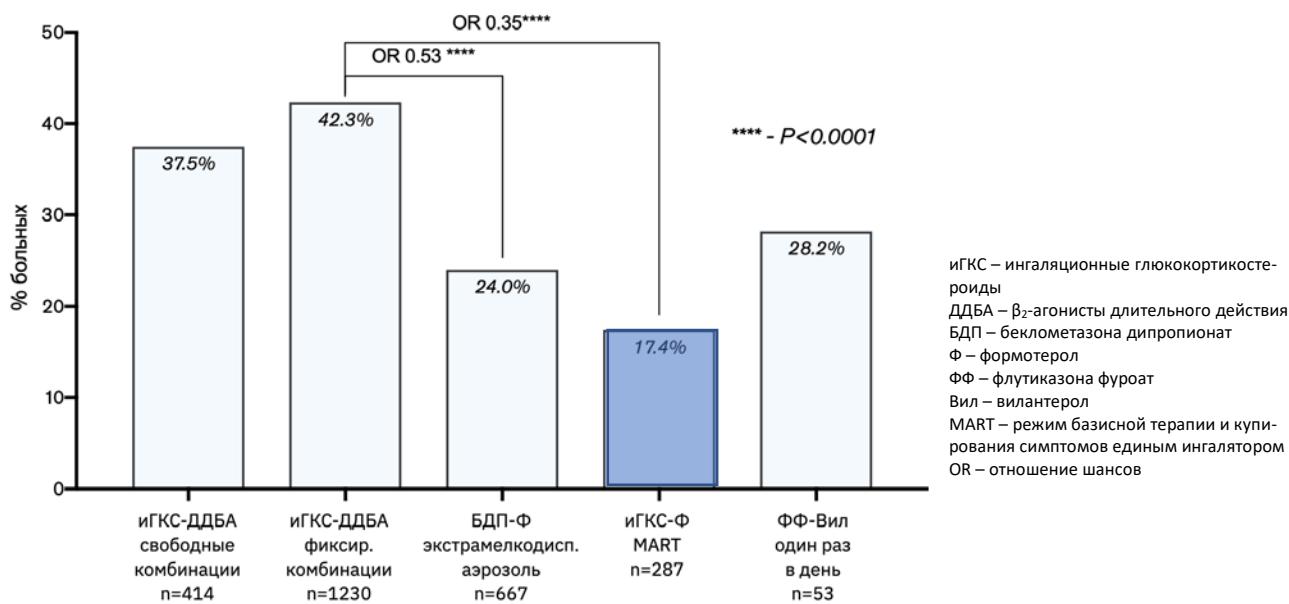
По сравнению с больными, которые получали фиксированные комбинации иГКС-ДДБА, пациенты, которым были назначены свободные комбинации этих препаратов, имели более низкие показатели контроля над заболеванием, чаще использовали дополнительные ингаляции для облегчения симптомов. У этих больных чаще отмечались обострения астмы.

Нежелательные эффекты терапии

Нежелательные эффекты иГКС-содержащей терапии были зарегистрированы у 31,7% больных общей популяции исследования (среди пациентов на 5-м шаге терапии - в 38% случаев). Максимальная частота возникновения нежелательных явлений отмечалась у пациентов, получавших наиболее распространенные препараты для лечения среднетяжелой и тяжелой астмы, - фиксированные комбинации иГКС/ДДБА в форме дозированных аэрозольных ингаляторов и порошковых ингаляторов с масс-медианным размером частиц в диапазон от 2 до 5 мкм (нежелательные явления отмечались у 42,3% пациентов этой группы) и свободные комбинации иГКС и ДДБА (37,5% пациентов). Однако использование более современных лекарственных препаратов и режимов терапии позволяло улучшить переносимость терапии. Так, при использовании фиксированной комбинации иГКС/ДДБА, применяемой один раз в день, 28,2% пациентов отмечали возникновение нежелательных явлений. При использовании иГКС/ДДБА в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля, нежелательные явления отмечались на 40-47% реже, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированные препараты в виде обычных дозированных аэрозолей и порошковых ингаляторов, и эта разница была достоверной. Наилучшая переносимость отмечалась в подгруппе пациентов, получавших комбинацию иГКС/ДДБА в режиме MART: доля пациентов, испытывавших нежелательные явления на фоне терапии единым ингалятором, была наименьшей среди всех пациентов исследования (рисунок 7).

Рисунок 7. Доля больных с нежелательными явлениями в ходе проводимой терапии

Figure 7. Rate of patients with adverse events



Выборка данного исследования отражает популяцию больных астмой, постоянно обращающихся к врачам первичного звена. Больные включались в исследование по мере обращения к врачу, единственными ограничениями для участия в исследовании были обострения астмы и неспособность больного заполнить предложенные вопросники. Таким образом, в исследование было включено более 80% больных из числа пришедших на визит к врачу.

Среди больных, включенных в исследование, независимо от объема терапии преобладали пациенты с неконтролируемой астмой (см. рисунок 1). По сравнению с аналогичным исследованием российских больных, проведенным в 2010 г [10], данное исследование не выявило положительных тенденций в плане контроля над астмой.

Полученные нами данные позволяют идентифицировать ряд факторов, которые мешают больным хорошо контролировать бронхиальную астму. В первую очередь следует указать на низкую приверженность больных к терапии более чем в половине случаев. При этом оказалось, что больные не только забывают принимать препараты для базисной терапии (75,5% опрошенных), но не менее часто по разным причинам прерывают терапию без консультации врача (68,7%). Нежелательные явления от проводимой терапии, в течение года предшествовавшего включению в исследование, были зарегистрированы у 31,7% больных. **Дополнительный анализ показал, что у больных с нежелательными явлениями приверженность к терапии (оценка по ср. баллу TAI) достоверно снижалась ($P=0,0012$).**

Вторая группа факторов, ассоциированных с недостаточным контролем над астмой, включает низкие показатели спирометрии, высокую степень обратимости и формирование фиксированной обструкции. Идентификация этих факторов указывает на необходимость проведения плановых спирометрических исследований в дополнение к клинической оценке уровня контроля.

Определение клинического фенотипа заболевания у больных с нетяжелой астмой, по-видимому, не имеет большой клинической ценности для выбора медикаментозной терапии. Нам не удалось идентифицировать клинически значимых различий между отдельными фенотипами, за исключением более тяжелого течения астмы у больных с АСО и аспирин-ассоциированной астмой. С другой стороны, настоящее исследование не смогло предоставить должную оценку фенотипов тяжелой неконтролируемой астмы, так как подобные больные относительно редки в практике врачей первичного звена: 4% от общего числа.

Исследование показало, что в условиях реальной практики существуют потенциальные механизмы для увеличения приверженности к терапии и повышения уровня контроля. Во-первых, назначение комбинаций иГКС-формотерол в режиме MART позволяет достоверно увеличить приверженность терапии, увеличить контроль заболевания и на 45% снизить число обострений и частоту нежелательных эффектов, по сравнению с терапией иГКС/ДДБА в обычном режиме (см. рисунок 5). Во-вторых, повышению эффективности терапии способствовало использование на 3 и 4-ом шагах терапии новых методов терапии. Применение фиксированной комбинации иГКС/ДДБА в форме экстрамелкодисперсного аэрозоля обеспечивало достоверное улучшение контроля астмы и снижение частоты обострений, по сравнению с наиболее распространенными комбинациями иГКС/ДДБА и свободными комбинациями иГКС и ДДБА. Кроме того, высокая эффективность в отношении достижения контроля астмы была проде-

монстрирована в группе пациентов, получавших комбинацию иГКС/ДБА (флутиказона фу-роат/вилантерол) для использования один раз в день. Помимо продемонстрированной эффек-тивности в отношении контроля астмы и риска обострений, использование новых методов ин-галяционной терапии также характеризовалось благоприятным профилем переносимости и более редкими нежелательными эффектами, по сравнению с привычными комбинациями.

Дисклеймеры

«Публикация осуществлена при поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение ав-тора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в резуль-тате публикации и распространения данной информации».

This publication has been produced with the support of Chiesi Pharmaceuticals. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for possible violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

Авторы публикации заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Список литературы

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-844. doi: 10.1164/rccm.200401-033OC. Epub 2004 Jul 15.
2. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361:1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2019 (update). Available from: <http://www.ginasthma.org/>. 2019
4. Chuchalin AG, Aysanov ZR, Belevskiy AS et al. RUSSIAN RESPIRATORY SOCIETY NATIONAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA. *Russian Pulmonology*. 2014;11-32. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-11-32
5. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802-807. doi: 10.1183/09031936.00.16580200
6. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13
7. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European pa-tients: 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. Braido F, Brusselle G, Guastalla D et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in

- Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study. *Respir Res.* 2016;17:51. doi: 10.1186/s12931-016-0374-z
9. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev.* 2012;21:66-74. doi: 10.1183/09059180.00008111
 10. Arkhipov VV GEV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. (In Russ.). *Russian Pulmonology.* 2011;6:87-93. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
 11. Herland K, Akselsen J-P, Skjøsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease. *Respiratory Medicine.* 2005;99:11-19. doi: 10.1016/j.rmed.2004.03.026
 12. Bjermer L. Evidence-based recommendations or “Show me the patients selected and I will tell you the results”. *Respiratory Medicine.* 2006;100:S17-S21. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.023
 13. Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect”. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:217-224. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00305-x
 14. Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E et al. What We Mean When We Talk About Adherence in Respiratory Medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:802-812. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.019
 15. Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine.* 2017;99:269-276. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.03.008
 16. Price D, Brusselle G, Roche N, Freeman D, Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe.* 2015;11:26-38. doi: 10.1183/20734735.015414
 17. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C et al. Validation of the ‘Test of the Adherence to Inhalers’ (TAI) for Asthma and COPD Patients. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery.* 2016;29:142-152. doi: 10.1089/jamp.2015.1212. Epub 2015 Jul 31
 18. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99:553-558. doi: 10.1016/j.rmed.2004.10.008
 19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
 20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12
 21. Tashkin DP, Chipps BE, Trudo F, Zangrilli JG. Fixed airflow obstruction in asthma: a descriptive study of patient profiles and effect on treatment responses. *J Asthma.* 2014 Aug;51(6):603-9. doi: 10.3109/02770903.2014.895012. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24524222; PMCID: PMC4162502.
 22. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev.*

2013 Mar 1;22(127):44-52. doi: 10.1183/09059180.00007112. Erratum in: Eur Respir Rev. 2013 Jun 1;22(128):193. PMID: 23457164.

23. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 1;197(1):22-37. doi: 10.1164/rccm.201611-2232PP. PMID: 28910134; PMCID: PMC5765385.

24. Beuther DA. Obesity and asthma. Clin Chest Med. 2009 Sep;30(3):479-88, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.002. PMID: 19700046.

25. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. Eur Respir J. 1999 Oct;14(4):892-6. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d27.x. PMID: 10573238.

26. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Sep 1;164(5):744-8. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026. PMID: 11549526.

27. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 101–108.1

28. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet 2010; 376: 803–813.

29. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И.Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013; 2; 15-26.