

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.3](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.3)

И. М. Фуштей, О. А. Савченко, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко, Д. П. Мирный, Ю. В. Кацуба
Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

I. M. Fushtey, O. A. Savchenko, S. L. Podsevahyna, A. V. Tkachenko, D. P. Myrnyi, J. V. Katsuba
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К БАЗИСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

New approaches to basic treatment of asthma

Резюме

Среди хронических заболеваний органов дыхания бронхиальная астма является одним из самых распространенных заболеваний. Современной целью лечения БА является достижение астма-контроля. Несмотря на то, что по данным рандомизированных исследований эта цель может быть достигнута у большинства больных, в реальной клинической практике судьба пациентов, достигла астма-контроля не превышает 42–49%. На основании принципов доказательной медицины, экспертами GINA в 2019 году были внесены кардинально новые рекомендации. В статье проведен анализ этих рекомендаций и литературный обзор тех исследований, обосновывающих эти изменения. Ключевым изменением в новых рекомендациях GINA является отказ от бета₂-агонистов короткого действия в качестве монотерапии у больных с легким течением БА на 1 строчке. Приоритетной схеме базисной терапии на этой ступени лечения теперь фиксированная комбинация будесонид/формотерол, принимаемый по необходимости. Такая терапия, по данным литературы, значительно более эффективная, чем монотерапия БАКД. Кроме этого, в качестве приоритетного препарата для снятия симптомов при необходимости также теперь рассматривается будесонид/формотерол, а БАКД, сейчас, отнесенные к альтернативным средствам. Рекомендация обоснована данными рандомизированных исследований, в которых было доказано, что применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол по необходимости, значительно снижает количество обострений БА по сравнению с применением БАКД по необходимости. Внедрение новых

Abstract

Among chronic respiratory diseases, asthma is one of the most common diseases. The current goal of asthma treatment is to achieve asthma-control. Despite the fact that, according to the data of randomized trials, this goal is achievable in most patients, in real clinical practice the proportion of patients who have achieved asthma-control does not exceed 42–49%. The article provides an analysis of these recommendations and a literature review of those studies that justify their changes. A key change in the new GINA recommendations is the rejection of short-acting beta₂-agonists as monotherapy in patients with mild stage I asthma.

The priority regimen of basic therapy at this stage of treatment is now a fixed combination of budesonide/formoterol, taken on demand. Such therapy, according to the literature, was significantly more effective than short-acting beta₂-agonists monotherapy. In addition, budesonide/formoterol is also considered as a priority drug for relieving symptoms on demand, and short-acting beta₂-agonists is currently classified as an alternative drug.

The recommendation is based on the data of randomized trials, in which it was proved that the use of a fixed combination of budesonide/formoterol on demand, significantly reduces the number of exacerbations of asthma compared with the use of short-acting beta₂-agonists on demand. The introduction of new GINA recommendations into practice will improve the effectiveness of basic therapy for asthma.

Keywords: bronchial asthma, recommendations GINA 2019, asthma-control.

рекомендацій GINA в практику позволит повысить эффективность базисного лечения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рекомендации GINA 2019, бронхиальная астма-контроль.

Среди болезней органов дыхания бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. В настоящее время БА страдают около 300 млн. человек во всём мире и сегодня, несмотря на достигнутые успехи в фармакотерапии БА, это заболевание является причиной смерти от тяжёлого обострения почти 250 тыс. пациентов ежегодно [1, 2].

В последнее время наблюдается значительный рост числа больных бронхиальной астмой. По прогнозам ВОЗ, общее число больных, имеющих БА, к 2025 году увеличится до 400 млн. человек [3]. Поэтому рациональная терапия БА является важнейшей медико-социальной проблемой во всём мире.

Основной целью лечения БА является достижение астма-контроля, т.е. минимизация (в идеале отсутствие) симптомов заболевания. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) эта цель достижима у подавляющего большинства больных БА. Так, в исследовании GOAL, было показано, что лечение комбинированным препаратом флютиказон/сальметерол позволяет добиться хорошего контроля БА у 75% больных [4].

В реальной же клинической практике доля пациентов, достигших астма-контроля, гораздо ниже и не превышает 42–49% [5, 6]. Причём, в наибольшей степени недостаточный астма-контроль наблюдается у больных с лёгкой БА, которая составляет от 50 до 70% в общей структуре заболевания [7]. В тоже время лёгкое течение БА никоим образом не коррелирует с хорошим прогнозом заболевания. Так, по данным исследования REALISE каждый 4-й пациент с лёгким течением БА переносит тяжёлое обострение в течение года, а 15–20% из этой категории больных умирает [8].

Одной из главных причин сохранения симптомов астмы является низкая степень приверженности больных к применению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые являются основой базисного лечения БА. Так, метаанализ 19 РКИ показал, что приверженность к приёму ИГКС у больных БА наблюдалась в диапазоне от 22 до 63% [9]. С чем связана такая ситуация? Одной из причин является тот факт, что подавляющее большинство больных с БА хотят получить немедленное улучшение симптомов после проведения ингаляций [10]. Ответ же на введение ИГКС развивается медленно, действие пре-

паратов направлено на профилактику появления симптомов БА за счёт противовоспалительного эффекта. В тоже время, больные с БА получают быстрое облегчение симптомов после применения бета-агонистов короткого действия (БАКД), что приводит к предпочтению приёма именно данной группы препаратов. Так, опрос около 74 тысяч пациентов с БА, по данным исследования AIRE показал, что за последние 4 недели БАКД принимали 63% пациентов, в то время как ИГКС – только 23% [11].

Частое применение БАКД, при отсутствии ИГКС, далеко небезобидно и приводит к увеличению воспаления в слизистой дыхательных путей, усилению симптомов, снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов, и, как результат – к дальнейшему увеличению приёма КДБА [12, 13, 14]. Исследования показали, что избыточное потребление КДБА является независимым фактором риска обострений БА и риска астма-зависимой смерти [15, 16].

В то же время, базисная терапия ИГКС даже в низких дозах, позволяет на 50% снизить риск тяжёлых обострений и риск смерти при лёгком течении БА [17]. В связи с этим, в 2019 году были внесены существенные изменения в рекомендации GINA – основного документа по диагностике и лечению БА.

Как и ранее, рекомендован ступенчатый подход к базисной терапии БА, предусматривающий пересмотр объёма терапии в зависимости от уровня контроля симптомов заболевания. В фармакотерапии БА выделяют контролирующие препараты и скоромощные, которые применяются для снятия симптомов по потребности. По каждой группе препаратов, в настоящее время, выделяется приоритетная схема лечения и альтернативная.

До 2019 года при интермиттирующей астме (1 ступень базисной терапии) допускалась монотерапия КДБА «по потребности». В этом заключался определённый парадокс лечения БА, т.к. астма рассматривается как заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление. В исследованиях доказано, что даже при отсутствии симптомов заболевания, в бронхиальной стенке имеются все признаки субклинического воспаления [18]. Поэтому не логично лечить БА только КДБА. Как сказал Р. Bagns: «Лечить больного БА без противовоспалительных средств – это всё равно, что красить по ржавчине» [19].

Наиболее длительным РКИ, в котором изучалась эффективность ИГКС при лёгкой форме БА, было исследование START [20]. В этом исследовании, продолжавшемся 3 года, 31% больных БА имели редкие симптомы, что соответствует интермиттирующему течению заболевания. Регулярное применение минимальных доз ИГКС у этой категории больных, достоверно улучшало контроль симптомов заболевания, функцию лёгких и уменьшало количество обострений БА.

В другом исследовании проводили сравнение регулярного применения ИГКС при лёгкой персистирующей БА с применением ИГКС «по потребности» вместе с приёмом БАКД (сальбутамол). Оба режима лечения были одинаково эффективны, но при этом значительно снижалась суммарная кумулятивная доза ИГКС при приёме их «по потребности», что является очень важным в снижении побочных эффектов ИГКС. Эффективность ИГКС при интермиттирующей БА была подтверждена и в других исследованиях [15, 16, 21].

Вышеуказанные данные послужили основанием для применения комбинации ИГКС в низких дозах с быстродействующим β_2 -агонистом, применяемым «по потребности» у больных с лёгкой БА. У больных на I ступени лечения БА изучена только одна такая комбинация: будесонид/формотерол (Симбикорт Турбохалер). Применение этой комбинации вместо моно-терапии БАКД обосновано особенностями фармакокинетики формотерола, который оказывает столь же быстрый бронхолитический эффект как БАКД (сальбутамол) [22].

Эффективность комбинации будесонид/формотерол и при лёгкой БА была подтверждена во многих исследованиях. Так, в РКИ Lazarinis et al. исследовались больные с лёгкой БА, индуцированной физическим усилием. Пациенты в этом исследовании были рандомизированы на приём тербуталина «по требованию», регулярное применение будесонида (400 мкг/сут) + тербуталин «по требованию» и приём фиксированной комбинации будесонид в низких дозах/формотерол «по требованию». Исследование показало, что фиксированная комбинация будесонид/формотерол, принимаемая «по требованию» улучшала контроль БА также эффективно, как регулярный приём будесонида, но при этом существенно снижалась суммарная доза стероидов. Обе схемы с применением ИГКС существенно превосходили по эффективности монотерапию БАКД (тербуталином), принимаемым «по требованию» [23].

Одним из фундаментальных исследований, в котором изучалась эффективность фиксированной комбинации будесонид/формотерол (принимаемой «по потребности» при лёгкой форме БА) является исследование SYGMA, состоящее из двух завершённых 52-недельных

исследований. В этом исследовании также сравнивали эффективность комбинации будесонид/формотерол, принимаемой по потребности с регулярным приёмом будесонида и приёмом только БАКД (тербуталин) по потребности. Исследование показало, что применение комбинации будесонид/формотерол по потребности намного превосходило монотерапию БАКД, принимаемую по потребности в плане контроля симптомов заболевания (ОШ = 1,14; 95%-ный ДИ: 1,00–1,30; $p = 0,046$). Наибольшее же преимущество лечения данной комбинацией перед монотерапией тербуталином было достигнуто по снижению количества обострений: ежегодная частота обострений БА при приёме тербуталина по потребности составила 0,2, а на комбинации будесонид/формотерол, принимаемой по потребности – 0,07 (ОШ = 0,36; 95% ДИ: 0,27–0,49). Хотя, приём комбинации будесонид/формотерол по потребности, в данном исследовании, уступал регулярному приёму будесонида по среднему проценту недель, в течение которых больные хорошо контролировали БА, однако среднесуточная доза ИГКС в группе будесонида-формотерола (57 мкг) составляла 16,8% от дозы в группе будесонида (340 мкг) [24].

В другом исследовании РКИ Novel START, проведенном в 2019 году, количество обострений БА лёгкого течения было значительно меньше на терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемой «по потребности», чем на монотерапии БАКД (сальбутамол), принимаемой по потребности [25].

В связи с этим, в новой редакции GINA впервые за много лет монотерапия БАКД без ИГКС больше не рекомендуется больным на I ступени лечения [1]. Предпочтительной схемой лечения на этой ступени сегодня является применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол, принимаемой «по потребности» (Симбикорт Турбохалер).

Альтернативным вариантом лечения на I ступени, согласно новым рекомендациям GINA, является применение ИГКС каждый раз, когда больной принимает БАКД «по потребности». Данная рекомендация обоснована результатами РКИ (Sumino K. et al.), где была доказана сопоставимая эффективность по контролю симптомов, ФВД и количеству обострений регулярного приёма низких доз будесонида + БАКД по потребности и интермиттирующего приёма низких доз будесонида по потребности вместе с БАКД у детей с лёгкой формой БА [26].

На II ступени лечения, как и ранее, предпочтительной терапией остаётся регулярный приём ИГКС в низких дозах. В тоже время, в РКИ были получены доказательства сопоставимой эффективности (в плане снижения количества тяжёлых обострений и контроля симптомов) при приёме фиксированной комбинации будесонид/

формотерол, принимаемой по потребности с регулярной терапией будесонидом + БАКД (тербуталин) по потребности у этой категории больных [24, 27].

Более того, в исследовании PRACTICAL были получены доказательства преимущества лечения фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемой по потребности, по сравнению с регулярным приёмом будесонида в плане снижения частоты тяжёлых обострений при лёгком течении БА при сопоставимом уровне контроля заболевания [28].

В связи с этим, в новой редакции GINA, на II ступени базисной терапии БА теперь предлагаются 2 приоритетных схемы лечения: 1) регулярный приём ИГКС в низких дозах и 2) комбинация будесонид/формотерол, принимаемая по потребности.

В тоже время, при средней степени персистирующей БА (III ступень) терапия фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемая по потребности, оказалась менее эффективной, чем регулярный приём этой комбинации [29]. Поэтому, в последнем пересмотре программы GINA, применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол «по потребности» рекомендовано только на I и II ступени, но не на III-й ступени базисного лечения.

Начиная с III ступени базисного лечения и выше, остаётся приоритетной регулярная терапия комбинацией ИГКС/ДДБА, при этом, наиболее эффективной признана т.н. «SMART»-терапия, т.е. терапия одним ингалятором (фиксированной комбинации будесонид/формотерол) как регулярно 2 раза в день, так и по потребности. Данная рекомендация обоснована многочисленными исследованиями, в которых доказано, что терапия в режиме «SMART» позволяет уменьшить количество обострений в 1,7 раза по сравнению со стандартной терапией (ИКС/БАДД + БАКД по потребности), при сопоставимом контроле симптомов заболевания и значимом снижении суммарной дозы ИГКС [30, 31, 32, 33].

Известно, что пошаговая терапия БА предусматривает увеличение объёма терапии на каждой последующей ступени для достижения астма-контроля. В предыдущих рекомендациях GINA, на IV ступени базисной терапии БА, основной схемой лечения была комбинация средних или высоких доз ИГКС с ДДБА. Однако, известно, что 90% эффекта ИГКС, достигается при назначении их в низких и средних дозах [34]. Дальнейшее увеличение дозы ИГКС до больших доз, даёт небольшой эффект, но при этом значимо увеличиваются их системные побочные эффекты [35]. В новой версии GINA, на IV-й ступени исключены высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Теперь высокие дозы ИГКС рассматриваются только на последней, V ступени лечения. Причём,

подчёркивается, что прежде чем увеличивать дозу ИГКС, следует предложить больному схему базисной терапии с низкими дозами будесонида/формотерола в режиме «SMART». Рекомендация обоснована многочисленными РКИ, в которых показана достоверно большая эффективность «SMART» – терапии по снижению обострений БА по сравнению со стандартной терапией, включающей высокие дозы ИГКС [36].

В рекомендациях GINA 2019 г. чётко определено место тиотропиума бромида в базисной терапии БА. В последнее время были проведены РКИ, в которых была доказана эффективность и безопасность дополнительного применения тиотропиума бромида у больных БА, не достигших астма-контроля на терапии IV–V ступени [37, 38]. Результаты этих исследований позволили экспертам GINA включить тиотропиум бромид в базисную терапию БА. На IV ступени тиотропиум бромид добавление к высоким дозам ИГКС рассматривается как альтернативная схема базисной терапии БА, а на V-й ступени он включён в приоритетную схему лечения в дополнение к комбинации высоких доз ИГКС/ДДБА. В пересмотренном руководстве GINA подчёркивается, что в наибольшей степени обосновано добавление тиотропиума бромида у больных с частыми и тяжёлыми обострениями БА [1].

На V ступени лечения БА, в настоящее время, приоритетной схемой лечения рассматривается комбинация высоких доз ИГКС/ДДБА + дополнительная терапия на основе определения фенотипа астмы. При этом тиотропиум бромид, по данным РКИ, проявляет эффективность при всех фенотипах заболевания [39].

При атопической астме дополнительно могут быть назначены анти-IgE, анти-ИЛ-5/5R, анти-ИЛ-4R [40, 41]. Однако эта дополнительная терапия намного более дорогостоящая, по сравнению с добавлением тиотропиума бромида.

Существенные изменения произошли и в рекомендациях по выбору препарата для снятия симптомов БА. До 2019 года, стандартной рекомендацией был приём БАКД по потребности на всех ступенях базисного лечения БА. В настоящее время приоритетным препаратом для облегчения симптомов при любой степени тяжести БА является фиксированная комбинация будесонид/формотерол, т.к. получены данные о значительном снижении количества обострений при такой терапии [42]. БАКД, принимаемые для снятия симптомов, не исключены полностью из рекомендаций, но теперь они рассматриваются только как альтернативные скоромощные препараты. Следует учесть, что если больной принимает регулярно для базисной терапии не будесонид/формотерол, а другую комбинацию ИГКС/ДДБА, то для снятия симптомов он также должен предпочесть БАКД, а не будесонид/формотерол, т.к. комбинировать одновременно два ДДБА не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных в последнее время исследований позволили экспертам GINA предложить принципиально новые подходы к базисному лечению БА.

1. Отныне монотерапия БАКД без ИГКС на 1 ступени лечения не рекомендуется.

2. Низкодозовая комбинация будесонид/формотерол, принимаемая по потребности, рассматривается в настоящее время, как приоритетная схема базисной терапии на I ступени лечения БА. Альтернативный вариант лечения на этой ступени – добавление ИГКС всякий раз, когда у больного появляется потребность принять БАКД.

3. При лёгкой персистирующей БА (II ступень) теперь предлагаются 2 схемы приоритетной поддерживающей терапии: регулярный приём низких доз ИГКС или применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол в низких дозах по потребности.

4. Высокие дозы ИГКС в комбинации ИГКС/ДДБА на IV ступени лечения теперь не рекомен-

дуются, они могут быть применены только на V ступени и то, коротким курсом.

5. При отсутствии достаточного эффекта от комбинации ИГКС/ДДБА у больных с тяжёлым течением БА на V ступени лечения рекомендовано добавлять третий контролирующий препарат на основе определения фенотипа заболевания. Следует учесть, что, по данным литературы, тиотропиум бромид проявляет эффективность при всех фенотипах заболевания и особенно показан при сохранении обострений на терапии, соответствующей IV, V ступени базисного лечения.

6. Существенные изменения коснулись также выбора приоритетного скоропомощного препарата для снятия симптомов БА. Впервые за последние 30 лет БАКД перешли из препаратов выбора в альтернативные, а приоритетным препаратом становится фиксированная комбинация (низкие дозы) будесонид/формотерол. Данный подход, по данным литературы, позволяет значительно снизить количество обострений БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org.

2. Rehman A. Prevalence of asthma and its management: a review/A. Rehman, F. Amin, S. Sadeeqa//J. Pak. Med. Assoc. 2018; 68 (12): 1823–7.

3. Pawankar R. Allergic disease and asthma: a global public health concern and a call to action/R. Pawankar//World Allergy Organ J. 2014; 7 (1):12.

4. Bateman E.D. Can guideline – defined asthma-control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study/E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bousquet [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.

5. Chapman K.R. Suboptimal asthma-control: prevalence, detection and consequences in primary practice/K.R. Chapman//Eur. Respir. J. 2008; 31: 320–325.

6. Partridge M.R. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study/M.R. Partridge, T. van der Molen, S.F. Myrseth, W.W. Busse//BMC Pulm. Med. 2006; 6:13.

7. Dusser D. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations/D. Dusser, D. Montani, P. Chanet [et al.]//Allergy. 2007; 62 (6): 591–604.

8. Price D. Asthma-control and management in 8,000 European patients: the recognise asthma

and link to symptoms and experience (REALISE) survey/D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen//NPJ Prim. Care Respir. Med. 2014; 24: 14009.

9. Barnes C.B. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives/C.B. Barnes, C.S. Ulrik. Respir. Care. 2015; 60 (3): 455–468.

10. Partridge Martyn R. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study/Martyn R. Partridge, Thys van der Molen, Sven-Erik Myrseth [et al.]//BMC Pulm. Med. / 2006 Jun. 13; 6–13.

11. Rabe K.F. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights in Europe (AIRE) study/K.F. Rabe, P.A. Vermeire, J.B. Soriano [et al.]//Eur. Respir. J. 2000; 16, 802-807.

12. Gauvreau G.M. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects/G.M. Gauvreau, M. Jordana, R.M. Watson et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156 (6): 1738–1745.

13. Sears M.R. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma/M.R. Sears, D.R. Taylor, C.G. Print [et al.]//Lancet. 1990; 336 (8728): 1391–1396.

14. Hancox R.J. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction/R.J. Hancox, R.E. Aldridge, J.O. Cowan [et al.]//Eur. Respir. J. 1999; 14 (2): 283–287.

15. Stanford R.H. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-

related outcomes/R.H. Stanford, M.B. Shah, A.O. D'Souza [et al.]//Ann. Allergy Asthma Immunol. 2012; 109 (6): 403–7.

16. Suissa S.A. Cohort analyses mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists/S. Suissa, P. Erust, J.F. Boivin [et al.]//Am J. Respir. Crit. Care Med. 1994 Mar; 149 (3 Pt 1): 604–10.

17. Pauwels R.A. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial/R.A. Pauwels, S. Pedersen, W.W. Busse [et al.]//Lancet. 2003; 361 (9363): 1071–1076.

18. Boulay M.E. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma/M.E. Boulay, L.P. Boulet//Respir. Med. 2013; 107 (4): 511–518.

19. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma/P.J. Barnes//Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 Jul; 42 (1): 3–10.

20. Reddel H.K. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study/H.K. Reddel, W.W. Busse, S. Pedersen [et al.]//Lancet. 2017; 389 (10065): 157–166.

21. Papi A. BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma/A. Papi, G.W. Canonica, P. Maestrelli [et al.]//N. Engl. J. Med. 2007; 356 (20): 2040–2052.

22. Seberova E. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI / E. Seberova, A. Anderssen//Respir. Med. 2000. Jun; 94 (6): 607–611.

23. Lazarinis N. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction/N. Lazarinis, Leif Jorgensen, Tommy Ekström [et al.]//Thorax, 2014 Feb; 69 (2):130-6.

24. O'Byrne P.M. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma/P.M. O'Byrne, J.M. FitzGerald, E.D. Bateman [et al.]//N. Engl. J. Med. 2018; 378 (20): 1865–1876.

25. Beasley R. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma/R. Beasley, M. Holliday, H.K. Reddel [et al.]//N. Engl. J. Med. 2019; 380 (21): 2020–30.

26. Sumino K.A. Pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in african-american children with mild asthma/K. Sumino, L.B. Bacharier, J. Taylor [et al.]//J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020 Jan; 8 (1):176–185.

27. Bateman E.D. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma/E.D. Bateman, H.K. Reddel, P.M. O'Byrne [et al.]//N. Engl. J. Med. 2018 May 17; 378 (20): 1877–1887.

28. Domingo C. As-needed ICS-LABA in Mild Asthma: What does the evidence say?/C. Domingo, J. Rello, A. Sogo//Drugs, 2019 Nov; 79 (16): 1729–1737.

29. Papi A. Regular versus asneeded budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, doubleblind clinical trial / A. Papi, B. Marku, N. Scichilone [et al.]//Lancet Respir. Med. 2015; 3 (2): 109–119.

30. Rabe K.F. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study/K.F. Rabe, T. Atienza, P. Magyar [et al.]//Lancet. 2006; 368 (9537): 744–753.

31. Patel M. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial/M. Patel, J. Pilcher, A. Pritchard [et al.]//Lancet Respir. Med. 2013; 1 (1): 32–42.

32. Jorup C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma/C. Jorup, D. Lythgoe, H. Bisgaard//Eur. Respir. J. 2018; 51 (1): 1701688.

33. Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma/H. Bisgaard, P. Le Roux, D. Bjammer [et al.]//Chest. 2006; 130 (6): 1733–1743.

34. Masoli M. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis/M. Masoli, S. Holt, M. Weatherall [et al.]//Eur. Respir. J. 2004; 23: 552–558.

35. Holt S. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis / S. Holt, A. Suder, M. Weatherall [et al.]//Br. Med. J. 2001 Aug 4; 323 (7307): 253–6.

36. Cates C.J. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children/C.J. Cates, C. Karnes//Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Apr. 30; (4): CD007313.

37. Kerstjens H.A. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy/H.A. Kerstjens, M. Engel, R. Dahl [et al.]//N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1198–1207.

38. Rodrigo G.J. What is the role of tiotropium

in asthma? a systematic review with meta-analysis/G.J. Rodrigo, J.A. Castro-Rodriguez//Chest 2015;147: 388–96.

39. Dahl R. Oncedaily tiotropium improves lung function and reduces asthma exacerbation/worsening in patients with symptomatic asthma, regardless of allergic status / R. Dahl, P. Paggiaro, M. Egel//Allergy. 2013; 68 (Suppl. 97): 40–41.

40. Rodrigo G.J. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review/G.J. Rodrigo, H. Neffen, J.A. Castro-

Rodriguez//Chest. 2011;139: 28–35.

41. Castro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials/M. Castro, J. Zangrilli, M.E. Wechsler [et al.]//Lancet Respir. Med. 2015; 3: 355–66.

42. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma/J. Ankerst//J. Asthma, 2005, 42 (9): 715–24.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2021