

ЛЕГКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ОТ ПАРАДОКСОВ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Обострения бронхиальной астмы характерны не только для тяжелого, но и для легкого течения заболевания. Анализ причин выявил парадоксы в лечении, которые способствуют неконтролируемому течению легкой астмы. Перспективным направлением является использование комбинированных препаратов, содержащих в составе быстродействующий бета-2-агонист и ингаляционный глюкокортикостероид, позволяющие значительно повысить приверженность лечению, существенно улучшить контроль и снизить количество обострений. В обзоре детально обсуждаются достоинства комбинированного препарата СабакOMB, его место в рекомендациях по лечению легкой бронхиальной астмы.

Ключевые слова: легкая астма, контроль астмы, приверженность терапии, СабакOMB.

**R.S. FASSAKHOV, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University
MILD ASTHMA: FROM PARADOXES TO THERAPY OPTIMIZATION**

Exacerbations of bronchial asthma are specific not only for severe, but also for mild disease course. Analysis of the causes revealed paradoxes in the treatment that contribute to the uncontrolled course of mild asthma. A promising direction is the use of combination drugs containing a early-onset beta-2-agonist and inhaled glucocorticosteroid, which can significantly improve adherence to treatment and significantly improve control and reduce the number of exacerbations. The review discusses in detail the merits of the combination drug SabaComb, its place in the recommendations for the treatment of mild asthma.

Keywords: mild asthma, asthma control, adherence to treatment, SabaComb.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение неотложной помощи обратился мужчина 32 лет с жалобами на приступы удушья. Со слов пациента, за сутки, предшествовавшие обращению, он использовал более 20 ингаляций сальбутамола с целью купирования приступов, но ожидаемого эффекта не получил. Последнюю ночь не спал, провел ее сидя, т. к. в положении лежа «дышать не мог». Обострение началось около 1 нед. назад на фоне ОРВИ.

Болен с детства, выявлена сенсibilизация к аллергенам клеща домашней пыли. Приступы были редкие, обострения – не более 1 в год, как правило, после поездки в деревню к бабушке. В последние 2–3 года отмечает увеличение частоты приступов, по поводу чего обратился к пульмонологу по месту жительства. Был назначен будесонид в дозе 200 мкг 2 р/сут. Со слов больного, в отличие от сальбутамола, быстро улучшавшего его самочувствие, терапия будесонидом не приносила ощутимого облегчения, поэтому примерно через 1 нед. лечения пациент самостоятельно прекратил терапию будесонидом «в связи с отсутствием эффекта» и продолжил использование ингаляционного сальбутамола по потребности. Провел ревизию в квартире, удалил из спальни предметы, накапливающие пыль, поменял на новые синтепоновые постельные принадлежности, приобрел воздухоочиститель, после чего отметил улучшение состояния – до настоящего обострения одного ингалятора сальбутамола хватало на 3–4 мес. Необходимость в приеме возникала обычно при физической нагрузке, а также при контакте с холодным воздухом и резкими запахами.

Объективно: выраженная одышка, частота дыхания – 28 в 1 мин. При разговоре прерывает фразу, чтобы вдохнуть. Слышны дистанционные хрипы. На фоне ослаблен-

ного дыхания – сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям, усиливающиеся на выдохе. SpO₂ – 91%, ОФВ₁ – 54%.

Диагноз: atopическая бронхиальная астма, легкое персистирующее неконтролируемое течение, тяжелое обострение. Астматический статус, компенсированная стадия.

Представленный клинический пример призван привлечь внимание к проблеме контроля легкой астмы.

В настоящее время основное внимание исследователей привлечено к больным с тяжелой бронхиальной астмой (БА). Несмотря на то, что к этой категории относится не более 3–5% всех страдающих БА, именно с этой стадией заболевания связан наиболее значимый социально-экономический ущерб от БА [1, 2].

Однако к неблагоприятным последствиям может привести и неконтролируемое течение легкой БА. В последнее время эта группа пациентов осталась в известной степени вне зоны интересов исследователей, что казалось вполне резонным: легкое течение заболевания, казалось бы, не требует особого внимания. Но последние исследования свидетельствуют, что большое значение в прогнозе заболевания имеет не столько тяжесть течения, сколько возможность достижения контроля заболевания.

В настоящее время под легким понимают такое течение БА, при котором контроля удается добиться применением β₂-агонистов короткого действия (КДБА) по потребности и/или низких доз ИГКС либо других противовоспалительных препаратов, например, антилейкотриенов [3]. Если говорить о состоянии больного до начала терапии, то при легкой интермиттирующей БА дневные симптомы развиваются не чаще 1 раза в неделю, ночные – до 2 раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ – больше 80%, а вариабель-

ность ПСВ не превышает 20%; при легкой персистирующей БА – соответственно, симптомы днем – чаще, чем 1 раз в неделю, но не ежедневно, ночные – не чаще 2 раз в месяц, ОФВ₁ и ПСВ – больше 80% 1 раз в день, а вариабельность может не превышать 30%.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕГКОЙ БА

Среди больных БА преобладают пациенты с легким течением заболевания: по данным исследования AIRE, проведенного в странах Западной Европы (Asthma insight and reality in Europe), из 2 803 больных БА, включенных в наблюдательную программу, доля пациентов с легкой БА составила 41% [4]. По данным канадских исследователей, у 67,1% из 150 тыс. пациентов выявлено легкое течение заболевания [5], во Франции по результатам исследования CREDES доля пациентов с легким течением в разных группах составляла от 50 до 75% [6]. В российских исследованиях были получены сопоставимые результаты: по данным Н.М. Ненашевой и соавт., на долю легкой БА приходится 66% [7]. Вместе с тем обращает на себя внимание то, что среди больных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, больных с легкой БА всего 17% [8] – это можно расценивать как факт, что большинство больных с легким течением БА не обращается за врачебной помощью.

КОНТРОЛЬ ПРИ ЛЕГКОЙ БА

Как показывают многочисленные исследования, уровень контроля при БА в целом, в т. ч. при легкой форме, остается неудовлетворительным. В уже упоминавшемся исследовании AIRE полный контроль отмечен чуть более чем у половины (55%) больных с легкой интермиттирующей БА, частичный – у 36%, отсутствие контроля – у 9%. При легкой персистирующей БА показатели контроля заболевания еще хуже: полный контроль встречается лишь у каждого пятого пациента (21%), частичный – в 56% случаев, а практически у каждого четвертого (23%) контроль отсутствует [4].

Аналогичные данные предоставляют и отечественные исследователи: у больных БА, находящихся на 1–2-м шагах терапии по GINA, неконтролируемая БА выявлена также у 23%, у 38% отмечен частичный контроль [8].

Наиболее серьезным последствием неконтролируемого течения БА является развитие обострений. В проведенном в 1990-х гг. ретроспективном анализе связанных с БА смертей у детей и подростков в Австралии выявлено, что более 1/3 умерших страдали легкой формой заболевания [9]. Во Франции также практически каждый 3-й (30%) из 4087 госпитализированных по поводу обострения БА отмечал легкое течение (менее 1 симптома в неделю в течение 3 предшествующих госпитализации месяцев), а 53% пациентов не получали базисную терапию ИГКС [10]. Данные, полученные канадскими исследователями (провинция Альберта), показали, что 37% из 197 пациентов, госпитализированных с обострением БА, страдали легкой БА [11].

О том, что ситуация, к сожалению, практически не изменилась за последние 30 лет, свидетельствуют и результаты опубликованного в 2014 г. анализа 195 случаев смертельных исходов от БА за 2012 г. в Великобритании: каждый 10-й умерший страдал легкой формой БА [12].

С учетом рекомендаций, разработанных на основании этого анализа, был проведен аудит пациентов с БА, оценивавший оказание первичной медико-санитарной помощи в течение 12-месячного периода между 2014 и 2015 гг. Одна из целей аудита заключалась в выявлении пациентов с БА с повторяющимися (более 2 эпизодов за год, потребовавших назначения системных ГКС) обострениями [13]. Исследование показало, что из каждых 7 больных БА, получавших более 2 курсов системных ГКС в год, 1 пациент (13,5%) относился к 1-й или 2-й ступени по классификации Британского торакального общества, т. е. страдал легкой формой заболевания.

В настоящее время под легким понимают такое течение БА, при котором контроля удается добиться применением β2-агонистов короткого действия по потребности и/или низких доз ИГКС либо других противовоспалительных препаратов, например, антилейкотриенов

И если развитие обострений при тяжелой БА объясняется прежде всего выраженным воспалительным процессом в бронхах, который далеко не всегда удается подавить даже при адекватной фармакотерапии ингаляционными ГКС, то вопрос о том, почему не удается добиться контроля при легкой форме заболевания, до настоящего времени оставался открытым.

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ КОНТРОЛЯ ПРИ ЛЕГКОЙ БА

По мнению большинства исследующих эту проблему, неконтролируемое течение легкой БА чаще всего связано с отсутствием комплаентности и, соответственно, с недостаточным объемом противовоспалительной терапии. Анализ приверженности базисной терапии в странах Западной Европы показал, что регулярно принимали противовоспалительные препараты лишь 30% больных с легкой персистирующей БА [4], а во Франции процент не получающих ИГКС среди госпитализированных по поводу обострения больных с легкой БА был еще выше – 53% [10]. Н.А. Boushey et al. сравнили эффективность терапии легкой БА препаратами ГКС на постоянной основе и по требованию: все пациенты прошли индивидуальный 10-минутный инструктаж и получили письменное руководство, на каждом визите им напоминали о правилах приема препаратов по потребности, и тем не менее при легком и среднетяжелом обострении БА лишь 55% пациентов использовали предписанный им будесонид [14].

Такие неудовлетворительные показатели приверженности терапии обусловлены несколькими причинами. Во-первых, стероидофобией и непониманием больным:

почему он с легкой формой БА должен лечиться такими тяжелыми препаратами, как гормоны?

Во-вторых, отсутствием очевидного для больного улучшения в первые дни терапии ИГКС: после ингаляции КДБА ему лучше уже через 10 мин, а здесь никакого эффекта нет.

Перечисленные выше факторы полностью соответствуют представлениям о «парадоксах» БА [15], 3 из которых среди 5 представленных авторы относят к пациентам с легким течением БА.

С первым парадоксом, транслированным и во многие национальные руководства по стратегии лечения астмы, сталкиваются на 1-й ступени лечения по GINA [3]. Хорошо известно, что астма является хроническим воспалительным заболеванием с эпизодами усиления воспаления, ассоциирующегося с усилением симптоматики и/или обострениями. Парадоксальным в этой ситуации является то, что, согласно нынешним руководствам, начальное лечение только КДБА направлено не на лежащее в основе заболевания воспаление, а лишь на купирование симптомов. Следовательно, с самого начала пациента учат, что лечение только симптомов является вполне приемлемым. Даже если при последующих визитах к врачу могут быть добавлены другие лекарственные препараты, КДБА представляется большим ключевым препаратом в управлении астмой. Это впечатление далее поддерживается инструкцией врача по использованию КДБА в качестве средства для купирования симптомов, возникающих на фоне другой терапии, в дополнение к личному опыту пациента, свидетельствующему о быстром улучшении после приема бронхолитика. Результаты исследования INSPIRE [4] подтверждают, что подавляющее большинство пациентов (90%) уверены в себе и готовы к самолечению, но хотят немедленного облегчения симптомов.

Второй парадокс также связан с 1-й ступенью лечения, когда сам пациент должен определить ухудшение самочувствия и – сам же – принять решение об использовании КДБА. Однако эти инструкции по самоуправлению меняются на ступени 2 и выше, когда врачи пытаются подчеркнуть ключевую роль контролирующего препарата, который необходимо принимать регулярно, что и рекомендуют пациентам. Как ожидается, пациенты принимают уже фиксированные дозы контролирующего препарата *независимо* от выраженности симптомов. Таким образом, если на 1-й ступени терапии пациенту *доверяется право самостоятельно* принимать решение, когда и в какой дозе (как часто) ему принимать препарат, то на более высоких ступенях лечения БА рекомендуется применять *строго* фиксированную дозу. Это означает, что на 2-й ступени подход, используемый на 1-й ступени, должен быть забыт. Такое «переключение» в подходе от «приема по необходимости» до «регулярного лечения» многих просто сбивает с толку, т. к. пациенту, кроме всего прочего, приходится запоминать, который из ингаляторов ему нужно использовать при возникновении симптомов. Пациенты быстро узнают, что облегчение симптомов лучше всего достигается с помощью КДБА, что в очередной раз закрепляет их

мнение о том, что использование КДБА является основным методом лечения БА. Это приводит к тому, что больные часто принимают менее 50%, а чаще – даже в пределах 30% от предписанной дозы ИГКС, но продолжают полагаться на КДБА по мере необходимости [16, 17].

Третий парадокс – это непонятный для больных переход с КДБА, которые они воспринимают как эффективное средство, на противовоспалительную терапию, которую в связи с отсутствием немедленного эффекта они сами не считают предпочтительной. Актуальность этого парадокса очевидна при оценке высокого соотношения (часто намного превышающего 2 : 1) КДБА : контролирующий препарат (обычно ИГКС), фиксируемого по количеству рецептов на выписываемые противоастматические средства во многих странах. Когда это соотношение уменьшается, снижается ущерб от заболеваемости астмой, прежде всего за счет уменьшения числа обращений за неотложной помощью, госпитализаций и смертей [18]. На уровне популяции коэффициенты 1 или 0,5 связаны со значительным сокращением экстренных обращений в медицинские учреждения и общей экономией средств медицинских учреждений.

Наряду с традиционными мероприятиями, направленными на улучшение приверженности лечению, одним из наиболее эффективных решений, направленных на устранение описанных выше парадоксов, становится назначение контролирующего препарата, в частности ИГКС, в одном ингаляторе с быстродействующим бронхолитиком, как правило, β_2 -агонистом короткого или длительного действия. И если использование комбинации ИГКС (будесонид или беклометазон дипропионат (БДП)) и ДДБА (формотерол) по требованию в дополнение к базисной терапии уже принято как терапия первого/второго выбора на 3-й и 4-й ступени согласно GINA [3], то первые исследования по использованию фиксированной комбинации ИГКС с КДБА у пациентов с легкой БА проведены лишь несколько лет назад.

Наряду с традиционными мероприятиями, направленными на улучшение приверженности лечению, одним из наиболее эффективных решений становится назначение контролирующего препарата, в частности ИГКС, в одном ингаляторе с быстродействующим бронхолитиком

В 6-месячном многоцентровом рандомизированном исследовании BEST под руководством профессора А. Рарі участники (455 больных легкой БА) были разделены на 4 группы: 1-й группе назначалась только терапия КДБА по потребности, во 2-й группе больные получали БДП по 250 мкг утром и вечером, в 3-й группе использовали в качестве базисной терапии комбинированный препарат БДП/сальбутамол 250/100 мкг (зарегистрирован в РФ под названием СабаКомб) 2 р/сут (утром и вечером), а в 4-й группе СабаКомб 250/100 мкг был назначен в режиме «по требованию» [19].

Результаты исследования продемонстрировали, что показатели проходимости бронхов (утренняя ПСВ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ) в последние 2 нед. терапии в группе получавших СабаКомб по требованию были достоверно выше показателей у получавших только сальбутамол и сопоставимы с показателями у получавших БДП 2 р/сут. Кроме этого, терапия СабаКомбом по требованию значительно снижала вероятность обострений БА: среднее число обострений на 1 пациента в год составило лишь 0,74 по сравнению с 1,63 в группе получавших только сальбутамол ($p < 0,001$), 1,76 – в группе получавших СабаКомб 2 р/сут ($p < 0,001$) и 0,71 – в группе получавших БДП 2 р/сут. При этом принципиально важно, что сопоставимые результаты в отношении показателей ФВД, снижения количества обострений и симптомов БА в группах принимавших СабаКомб по требованию и БДП на постоянной основе были получены на фоне достоверно более низкой суммарной суточной дозы БДП в группе СабаКомба (в среднем 103 мкг/сут по сравнению с 430 мкг/сут в группе БДП). Авторитетный журнал *The New England Journal of Medicine*, где была опубликована статья A. Papi et al. о результатах исследования BEST, провел интерактивный опрос, где читателям был предложен клинический пример пациентки с легкой персистирующей неконтролируемой БА, несмотря на регулярный прием ИГКС, а читатели должны были выбрать среди 3-х вариантов терапии: 1) СабаКомб по потребности; 2) антилейкотриеновый препарат и КДБА по потребности; 3) комбинация ИГКС/ДДБА утром и КДБА по потребности. Среди 6085 принявших участие в опросе (80% – врачи, 12% – работники здравоохранения и 8% – студенты) из 113 стран мира, включая Россию, практически равное количество участников выбрало терапию СабаКомбом (37,4%) и ИГКС/ДДБА (37,5%). Среди 340 поступивших в редакцию комментариев авторы, выбравшие терапию комбинацией беклометазон/КДБА (СабаКомб), указывали на достижение хорошего контроля БА, что, по их мнению, гарантирует вероятность ступенчатого снижения, а также отметили лучшую комплаентность пациентов и более низкую необходимую для контроля дозу ИГКС [20].

Сходное по дизайну исследование TREXA [21] было проведено у страдающих астмой детей, которые были рандомизированы на 4 группы. В отличие от исследования BEST пациенты получали комбинированную терапию (сальбутамол + БДП) не в одном, а в 2 отдельных ингаляторах. Прием фиксированной комбинации КДБА + ИГКС на постоянной основе или в режиме по требованию снижал количество обострений БА к концу 44-недельного периода исследования практически в 2 раза по сравнению с плацебо, на основании чего авторы исследования подчеркивают, что терапия персистирующей астмы не может проводиться только КДБА. Важным для педиатрической практики также является вывод авторов об отсутствии влияния интермиттирующего приема ГКС на рост ребенка, что связано, очевидно, с уменьшением кумулятивной дозы стероидов.

Представленные выше данные явились основанием для разработки нового подхода, который был сформули-

рован в Согласованных рекомендациях РААКИ и РРО «Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой» [22].

Согласно рекомендациям, у пациентов, у которых диагноз БА установлен впервые, врач должен оценить частоту симптомов, уровень ограничения воздушного потока и факторы риска обострений.

У больных с редкими (менее 2 раз в неделю) симптомами и без факторов риска обострений лечение может быть начато с назначения КДБА в режиме по потребности (уровень доказательности А). В качестве альтернативы у таких больных можно применять фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА в режиме по потребности, т.к. при этом режиме дозирования хороший клинический эффект достигается при приеме минимальной дозы ИГКС (уровень доказательности А).

Больным с частыми (≥ 2 раз в неделю) симптомами и пациентам, у которых БА манифестировала в виде обострения или имеются другие факторы риска обострений, для постоянного приема должны быть назначены ИГКС или ИГКС/КДБА в низких дозах и КДБА для купирования симптомов по потребности (уровень доказательности А). При этом назначение ИГКС/КДБА должно обеспечить в том числе и более высокую приверженность больного лечению.

У больных, страдающих аллергическим ринитом, курящих пациентов и больных, у которых имеются проблемы с выполнением ингаляции, в качестве альтернативы ИГКС можно рассмотреть назначение антилейкотриеновых препаратов (уровень доказательности В).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИЗМЕНЕНИЕ ТЕРАПИИ

Повторные осмотры после назначения первоначальной терапии легкой БА следует проводить через 2–3 мес. или раньше, если имеется клиническая необходимость.

Если у больных, которым ранее были назначены только КДБА, симптомы отмечаются реже 2 раз в неделю, нет ночных пробуждений, связанных с БА, и обострений заболевания, терапия КДБА в режиме по потребности должна быть продолжена (уровень доказательности А).

Если у больных, получавших КДБА, не было обострений и ночных пробуждений, но при этом симптомы БА возникали чаще 2 раз в неделю, рекомендуется перейти на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА в режиме по потребности (уровень доказательности А). Больных с обострениями в анамнезе и тяжелой симптоматикой (симптомы практически каждый день, ежедневная потребность в ингаляциях для купирования симптомов, ночные симптомы) необходимо перевести на регулярный прием низких доз ИГКС или комбинаций ИГКС/КДБА.

При поддержании хорошего контроля пациента, который постоянно получал ИГКС или комбинацию ИГКС/КДБА и у которого спустя 2–3 мес. сохраняется хороший контроль над заболеванием, можно перевести на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА только при возникновении симптомов (уровень доказательности А), что позволит избежать типичного для больных легкой БА

Таблица. Схема выбора терапии для пациентов с легкой БА

Терапия, которую больной получал ранее	Симптомы и факторы риска обострений		
	Симптомы реже 2 раз в месяц. Нет факторов риска обострений	Симптомы ≥ 2 раз в месяц, но реже 2 раз в неделю. Нет факторов риска обострений	Симптомы ≥ 2 раз в неделю, но не каждый день и/или есть факторы риска обострений
Лечение назначается впервые	КДБА по потребности	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности	Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по потребности
Только КДБА	КДБА по потребности	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности	Низкие дозы ИГКС или фиксированная комбинация ИГКС/КДБА ежедневно + КДБА по потребности
Низкие дозы ИГКС	Фиксированная комбинация ИГКС/КДБА по потребности		Оценить технику ингаляции, комплаентность, коморбидность. Фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА в низкой дозе + КДБА по потребности или ИГКС/ФОР в режиме единого ингалятора

Обозначения: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ФОР – формотерол.

отказа от ИГКС, сохранив минимальный объем противовоспалительной терапии в период появления симптомов (уровень доказательности D).

Общая схема выбора терапии представлена в *таблице*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация беклометазон/сальбутамол (СабаКомб) объединяет в себе препарат, купирующий симптомы, и контролирующий препарат. Наличие в составе КДБА обеспечивает быстрый эффект, позитивно воспринимаемый

пациентами и существенно улучшающий приверженность лечению, а за счет ИГКС обеспечивается необходимый противовоспалительный эффект. Применение СабаКомба по требованию приводит к улучшению контроля БА и существенно уменьшает риски обострений, достигая этого при применении более низких по сравнению с назначением по фиксированной схеме кумулятивных доз ИГКС.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Nunes C et al. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*, 2017, 3: 1.
- Chastek B et al. Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(7): 848-861.
- Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) stud. *Eur Respir J*, 2000, 16: 802-807.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010, 17(2): 74-80.
- Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil SL. Asthmeen France selon les stades. *La Lettre du Pneumologue*, 2000, III(5): 191-193.
- Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности atopической бронхиальной астмы у взрослых. *Российский аллергологический журнал*, 2009, 4: 12-17./ Nenasheva NM, Buriev BB. Features of atopical asthma in adults. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*, 2009, 4: 12-17.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011, 6: 80-86. /Arkhipov VV, Grigorieva EV, Gavrishina EV. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational NIKA study. *Pulmonologiya*, 2011, 6: 80-86
- Robertson CF, Rubinfield AR, Bowes G. Pediatricasthmadeaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol*, 1992, 13(2): 95-100.
- Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Elrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358: 629-635.
- Mitchell I, Tough SC, SempleLK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of riskfactors. *Chest*, 2002, 121: 1407-1413.
- Why Asthma still kills. The National Review of Asthma Deaths. 2014. www.rcpiondon.ac.uk.
- Yang JF et al. Insights into frequent asthma exacerbations from a primarycare perspective and the implications of UK National Review of Asthma Deaths recommendations. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 2018, 28: 35.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1519-1528.
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*, 2017, 50: 1701103.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, WHO, 2003.
- Williams LK, Pladevall M, Xi H et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 1288-1293.
- Laforest L, Licaj I, Devouassoux G et al. Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC Fam Pract*, 2015, 16: 49.
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2040-2052.
- Fredenburgh L, Campion E, Drazen JM. Mild Persistent Asthma – Polling Results. *N Engl J Med*, 2007, 357: 179-180.
- Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
- Авдеев С.Н. с соавт. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*, 2017, 1: 82-92. /Avdeev SN, et al. Principles of choice of therapy for patients with mild bronchial asthma. Concerted guidelines of Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists and Russian Respiratory Society. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2017, 1: 82-92.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Фассахов Рустем Салахович – д.м.н., профессор, кафедра фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань