

Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2

З.Р. Айсанов¹, С.Н. Авдеев², В.В. Архипов³, А.С. Белевский¹, Н.А. Вознесенский⁴ от имени российских исследователей* SYGMA2

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Региональные особенности легкой бронхиальной астмы (БА) в целом изучены недостаточно. Данный ретроспективный анализ проводился для изучения региональных особенностей российской популяции пациентов с легкой БА, в том числе статуса контроля, фармакотерапии и частоты тяжелых обострений.

Материалы и методы. Исследование SYGMA2 – двойное слепое международное исследование у взрослых пациентов с легкой БА ($n=4176$). Нами проведен открытый ретроспективный анализ исходных характеристик российской группы исследования SYGMA2 ($n=579$) по сравнению с пациентами из других стран. Данный анализ был описательным по своей сути и не тестировал каких-либо гипотез.

Результаты. Российская группа практически не отличалась от популяции остальных стран по демографическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания. Показатели спирометрии в российской группе оказались несколько хуже, чем у пациентов из других стран. При включении в исследование 48% пациентов из России получали регулярное базисное лечение и имели контроль БА, а 52% использовали только короткодействующие бронходилататоры и не достигали контроля БА. В остальной популяции распределение было обратным – 55/45%. В России также была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год (30,1%), по сравнению с 20,7% в других странах.

Заключение. У пациентов с легкой БА в России наблюдается более позднее назначение базисной терапии и избыточное применение короткодействующих бронходилататоров. Это может приводить к недостаточному контролю симптомов и повышать риск тяжелых обострений БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легкая бронхиальная астма, базисная терапия, контроль астмы, тяжелое обострение

Для цитирования: Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Вознесенский Н.А. от имени российских исследователей SYGMA2. Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования SYGMA2. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812

ORIGINAL ARTICLE

Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study

Zaurbek R. Aisanov¹, Sergey N. Avdeev², Vladimir V. Arkhipov³, Andrey S. Belevsky¹, Nikolay A. Voznesenskiy⁴ on behalf of SYGMA2 Russian investigators**

Информация об авторах / Information about the authors

¹ Айсанов Заурбек Рамазанович – д.м.н., проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)780-08-43; e-mail: aisanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4044-674X

¹ Zaurbek R. Aisanov. E-mail: aisanov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4044-674X

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5999-2150

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Архипов Владимир Владимирович – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5671-3478

Vladimir V. Arkhipov. ORCID: 0000-0002-5671-3478

Белевский Андрей Станиславович – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6050-724X

Andrey S. Belevsky. ORCID: 0000-0001-6050-724X

Вознесенский Николай Арнольдович – к.м.н., вед. инженер ФГБУН «ИПЭЭ им. А.Н. Северцова». ORCID: 0000-0001-8216-417X

Nikolay A. Voznesenskiy. ORCID: 0000-0001-8216-417X

*Астафьева Н.Г., Ашерова И.К., Баздырев Е.Д., Бердникова Н.Г., Болиева Л.З., Букреева Е.Б., Васильев М.Ю., Вершинина М.В., Гальвас Н.Ю., Ганцева Х.Х., Геппе Н.А., Гончарова С.Г., Горелов А.И., Емельянов А.В., Ермакова И.Н., Ермолова С.О., Есип В.В., Жиглинская О.В., Затеишикова А.А., Игнатова Г.Л., Ильяшевич И.Г., Камалов М.А., Квиткова Л.В., Коростовцев Д.А., Лалжеко С.Л., Львова О.А., Магницкая О.В., Макарова И.В., Молотилов Ю.А., Мясоедова С.Е., Павлыш Е.Ф., Пак Т.А., Платонов Д.Ю., Песков А.Б., Полканова Е.К., Попова В.Б., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.Г., Сардарян И.С., Седавных И.С., Соломатин А.С., Фомина Д.С., Фролова Т.А., Чижов П.А., Шангина О.А., Шварц Ю.Г., Шпагина Л.А., Шуткин А.Е.

**Astaf'eva N.G., Asherova I.K., Bazdyrev E.D., Berdnikova N.G., Bolieva L.Z., Bukreeva E.B., Vasil'ev M.Ju., Verшинina M.V., Gal'vas N.Ju., Ganceva H.H., Geppe N.A., Goncharova S.G., Gorelov A.I., Emel'janov A.V., Ermakova I.N., Ermolova S.O., Esip V.V., Zhiglinskaja O.V., Zatejshhikova A.A., Ignatova G.L, Il'jashevich I.G., Kamalov M.A., Kvitkova L.V., Korostovcev D.A.,Laljeko S.L., L'vova O.A., Magnickaja O.V., Makarova I.V., Molotilov Ju.A., Mjasoedova S.E., Pavlysh E.F., Pak T.A., Platonov D.Ju., Peskov A.B., Polkanova E.K., Popova V.B., Rebrov A.P., Sajfutdinov R.G., Sardarjan I.S., Sedavnyh I.S., Solomatin A.S., Fomina D.S., Frolova T.A., Chizhov P.A., Shangina O.A., Shvarts Ju.G., Shpagina L.A., Shutkin A.E.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Patients with mild asthma may experience severe exacerbations. This analysis was conducted to investigate regional peculiarities of mild asthma population in Russia.

Materials and methods. The SYGMA2 is a double-blind multinational study involving adult patients with mild asthma ($n=4176$). We conducted an open-label descriptive analysis of the baseline characteristics of the Russian group ($n=579$) of SYGMA2 trial comparing to SYGMA2 population from other countries. The subanalysis was descriptive only, and no hypothesis were tested.

Results. The Russian population of patients with mild asthma was comparable to the rest of countries in terms of demographic characteristics, smoking status and duration of asthma. The spirometric parameters in the Russian group was slightly worse than in the other population. At the study entry 48% of Russian patients had symptom control on maintenance therapy, but 52% were uncontrolled on short-acting bronchodilators. While in other countries this ratio was inverse (55/45%). More patients with mild asthma in the Russian group had at least one severe exacerbation in the previous year (30.1% vs 20.7% in other countries).

Conclusion. We revealed a delayed prescription of controller therapy and overuse of short-acting bronchodilators in the Russian group of mild asthma patients, that may increase risk of asthma non-control and severe exacerbation.

Keywords: asthma, mild asthma, maintenance therapy, symptom control, severe exacerbation

For citation: Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevsky AS, Voznesenskiy NA on behalf of SYGMA2 Russian investigators. Peculiarities of Mild Asthma in Russia: the Results of SYGMA2 Study. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (4): 449–455. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200812

Введение

Эпидемиология легкой бронхиальной астмы

Согласно классификации GINA легкая бронхиальная астма (БА) – заболевание, которое может контролироваться при назначении терапии ступени 1 или 2 и включает в себя легкую интермиттирующую и легкую персистирующую астму [1]. До 2019 г. терапией ступени 1–2 служило применение по потребности короткодействующих бронходилататоров (КДБД) или использование одного из базисных препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в низких дозах или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) [1]. В GINA-2019 в качестве предпочтительного варианта терапии легкой БА рекомендованы низкие дозы комбинации ИГКС-формотерол в режиме по потребности [1].

В систематическом обзоре D. Dusser и соавт. (2006 г.) суммировали знания о легкой БА: в него вошли 154 статьи с результатами клинических исследований или метаанализов у взрослых пациентов и 222 работы, включающие взрослых и детей [2]. Исследований, посвященных специально распространенности легкой БА в общей популяции, не обнаружено [2]. Изучение эпидемиологии легкой БА затрудняет отсутствие стандартизованных эпидемиологических критериев этой формы БА [2].

В популяции исследования AIR среди 2803 пациентов из стран Западной Европы 63% имели легкую БА (44% – интермиттирующую и 19% – персистирующую) [3]. В международном исследовании ($n=17\,089$) [4] распространенность легкой БА составила в среднем 50% (от 40% до 63% в различных странах и регионах) [4, 5].

Распределение пациентов по тяжести БА зависит от возраста: если среди детей с БА в возрасте до 5 лет легкую БА имели 84% (интермиттирующую – 69% и персистирующую – 15%), то у людей старше 70 лет – только 62% (24 и 38% соответственно) [6].

Согласно оценке D. Dusser и соавт., легкая БА имеется у 50–75% всех астматиков (или примерно у 3% всей популяции) [2]. Эта оценка подтверждается актуальными данными популяционного когортного исследования из Великобритании (2007–2015 гг.), где более 60% всех больных имели легкую БА [7].

В России также отсутствуют специализированные исследования эпидемиологии легкой БА. По данным многоцентрового (12 городов России, $n=1000$) наблюдательного исследования НИКА, среди взрослых амбулаторных пациентов с БА легкая астма наблюдалась у 17%; течение заболевания было контролируемым у 39% данных больных (при умеренной тяжести – только у 21%) [8].

Хотя легкая БА в целом лучше контролируется, чем более тяжелые формы заболевания, однако и у пациентов с легкой БА возможны обострения, в том числе тяжелые обострения (ТО) и жизнеугрожающие [2].

Два крупных ретроспективных когортных исследования изучали риск обострений у пациентов с БА из электронных баз данных США ($n=222\,817$) и Великобритании ($n=211\,807$) [9]. Обострения определялись как ухудшение БА, требовавшее госпитализации или лечения пероральными глюкокортикостероидами, что соответствует определению ТО [1]. Тяжесть БА оценивали с помощью модифицированных категорий Лейди [10]. Как минимум 1 обострение за 12 мес наблюдения возникло у 12,5% пациентов в США и 8,4% – в Великобритании [9]. Средняя частота обострений увеличивалась с увеличением тяжести БА (приведены данные по США): 0,084 на 1 пациента в год при низкой категории Лейди (легкая БА); 0,283 – при средней-тяжелой и 0,547 – при тяжелой БА [9]. Хотя ТО возникают у пациентов с легкой БА значительно реже, чем при более тяжелой форме течения заболевания, тем не менее в течение 1 года примерно 1 из 10 пациентов с легкой БА переносит тяжелое обострение [9].

В основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление в дыхательных путях, персистирующее воспаление наблюдается в том числе при легкой БА, поэтому ИГКС являются краеугольным камнем терапии при БА разной тяжести [1]. Вместе с тем приверженность терапии ИГКС остается очень низкой (варьирует от 22 до 63%), а легкая астма служит предиктором низкой приверженности [11]. S. Suissa и соавт. показали в когорте пациентов с БА из Канады ($n=30\,569$), что нерегулярный прием ИГКС ассоциирован с высоким риском госпитализации [12] и смерти [13] вследствие БА. С другой стороны, избыточное доверие к короткодействи-

ющим β_2 -агонистам (КДБА) как средствам для облегчения симптомов может задерживать назначение ИГКС пациентам с легкой БА [3, 14].

Существует альтернативный подход к терапии ИГКС – «противовоспалительный бронхолитик по потребности», когда ИГКС используется в едином ингаляторе с быстро действующим β_2 -агонистом (например, формотеролом) в режиме по потребности для купирования симптомов [15]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований, где изучалась комбинация будесонид/формотерол (Буд/Фор) в режиме «противовоспалительный бронхолитик для регулярной терапии и купирования симптомов» у пациентов со среднетяжелой/тяжелой БА, показано снижение риска ТО по сравнению со стандартной поддерживающей терапией [16–18].

Вследствие стратегия «противовоспалительный бронхолитик по потребности» стала обсуждаться в качестве возможного решения для пациентов с легкой БА [19]. Пилотное исследование комбинации Буд/Фор в режиме по потребности показало многообещающие результаты [20].

Программа SYGMA (The SYmbicort Given as needed in Mild Asthma – Симбикорт по потребности при легкой астме) [14] изучала эффективность и безопасность Буд/Фор в режиме по потребности у пациентов с легкой БА и состояла из двух исследований III фазы длительностью 52 нед: SYGMA1 (NCT02149199) [21] и SYGMA2 (NCT02224157) [22], которые сравнивали Буд/Фор в режиме по потребности с регулярной терапией Буд плюс тербуталин по потребности или с монотерапией тербуталином по потребности. Первичные конечные точки включали контроль симптомов БА и частоту ТО в течение 1 года [14].

В исследовании SYGMA1 (популяция полного анализа $n=3836$) [21] Буд/Фор в режиме по потребности показал превосходство над тербуталином по потребности по доле недель с хорошим контролем симптомов БА в среднем на 1 пациента 34,4% против 31,1% (достигнута первичная конечная точка), но уступал регулярной терапии Буд (44,4%). Частота ТО в группе Буд/Фор (0,07) оказалась ниже, чем в группе тербуталина (0,20), и сопоставима с группой регулярной терапии Буд (0,09), при этом средняя суточная доза ИГКС при терапии Буд/Фор по потребности была значительно меньше (57 и 340 мкг) [21].

Исследование SYGMA2 (популяция полного анализа $n=4176$) [22] также достигло своей первичной конечной точки: Буд/Фор в режиме по потребности не уступал регулярной терапии Буд по влиянию на среднегодовую частоту тяжелых обострений БА на 1 пациента (0,11 и 0,12), при этом средняя доза ИГКС при терапии Буд/Фор была в 4 раза меньше, чем в группе регулярной терапии Буд [22].

В России проблема контроля легкой БА и ТО у этих пациентов является по крайней мере не менее актуальной, чем в других странах. Так, в исследовании The Asthma Insights and Reality – AIR (1999–2001 гг.) выявлены различия между регионами и странами по доле пациентов с различной тяжестью БА и статусу контроля. В странах Западной Европы 63% пациентов имели легкую БА (44% – интермиттирующую и 19% – персистирующую), тогда как в странах Центральной и Восточной Европы доля легкой БА была меньше – 41% (22 и 19% соответственно) [3]. При этом пропуски учебных дней из-за БА в течение 1 года наблюдались у 43% детей школьного возраста в Западной Европе и у 68% школьников в России [3]. Также в Центральной и Восточной Европе

при легкой БА реже назначалась базисная терапия (у 13% пациентов с интермиттирующей и у 12% с легкой персистирующей БА), тогда как в Западной Европе – у 18 и 30%) [3].

Авторы принимали участие в исследованиях программы SYGMA, благодаря чему представилась возможность подробнее изучить российскую популяцию пациентов с легкой БА. Для изучения особенностей легкой БА в России (статуса контроля, терапии и риска тяжелых обострений) мы запланировали ретроспективный субанализ исходных характеристик российской популяции пациентов исследования SYGMA2. Для анализа выбрали именно исследование SYGMA2, так как оно было больше по количеству включенных пациентов (популяция полного анализа $n=4176$), чем исследование SYGMA1 ($n=3836$), а также в исследовании SYGMA2 было больше пациентов из России – абсолютное число и доля ко всей популяции ($n=579$, 13,9%), чем в исследовании SYGMA1 ($n=378$, 9,9%) [21, 22]. Кроме того, в исследовании SYGMA2 практически не было недостающих данных по основным переменным, запланированным для анализа.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ данных исследования SYGMA2 в популяции полного анализа (все рандомизированные пациенты, получавшие изучаемую терапию). Исходные характеристики российской популяции изучали по сравнению с объединенными данными по остальным странам (не включая пациентов из России) для переменных, выраженных в процентах, и по сравнению с данными по всей популяции (включая Россию) – для непрерывных переменных. Для анализа использовались только методы описательной статистики, достоверность различий между группами не оценивалась, также не тестировалась какая-либо рабочая гипотеза. Все вычисления выполнены с использованием программы Microsoft Office Excel 2005.

Результаты

Исходные демографические и антропометрические характеристики групп представлены в **табл. 1**. Российская популяция по сравнению с остальными странами более гомогенна по расовому составу (более 99% – европейская раса). Женский пол преобладает в обеих группах, но в России это преобладание выражено больше. Пациенты из России несколько старше за счет большей доли участников в возрасте ≥ 50 лет (43,5% по сравнению с 32,6% в остальных странах), различие по медиане возраста составило 5 лет. Также в России больше доля пациентов с повышенным питанием и ожирением (64,2% vs 54,1%). По статусу курения группы не различались между собой: подавляющее большинство пациентов никогда не курили, а у остальных медиана стажа курения составила 4,0 пачек-лет.

Российская группа не отличалась от остальной популяции исследования по медиане длительности заболевания, хотя максимальный стаж заболевания у пациентов из России был больше вследствие большей доли участников старше 50 лет.

При включении в исследование пациентов, которые используют только КДБД по потребности и не достигают контроля БА, в российской популяции было больше, чем пациентов, получавших регулярное базисное лечение (ИГКС или АЛР) и имевших контроль симптомов (отношение

Таблица 1. Исходные характеристики групп

Параметр	Россия	Другие страны
Популяция полного анализа, n	579	3597
<i>Раса, n (%)</i>		
Европейская	575 (99,3)	2239 (62,2)
Азиатская	4 (0,7)	798 (22,2)
Другие	0	560 (15,6)
<i>Пол, n (%)</i>		
Мужской	184 (31,8)	1395 (38,8)
Женский	395 (68,2)	2202 (61,2)
<i>Возраст, лет</i>		
Медиана	46,0	41,0
Минимум–максимум	12–81	12–83
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>		
Медиана	26,7	25,7
Минимум–максимум	16–53	14–59
<i>Статус курения, n (%)</i>		
Никогда не курили	508 (87,7)	3012 (83,7)
Курят в настоящее время	16 (2,8)	91 (2,5)
Бывшие курильщики	55 (9,5)	494 (13,7)
<i>Стаж курения, пачек-лет</i>		
Медиана	4,0	4,0
Минимум–максимум	0–9	0–13
<i>Стаж заболевания, годы</i>		
Медиана	7,6	5,8
Минимум–максимум	0,4–71,2	0,5–47,9

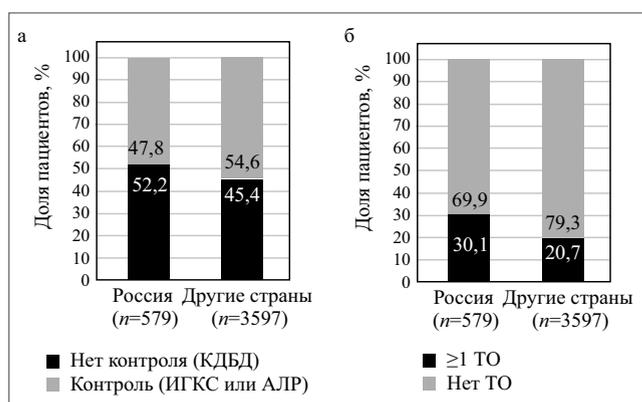


Рис. 1: а – контроль БА при включении в исследование SYGMA2; б – наличие тяжелых обострений БА за предшествующий год.

52/48%), тогда как в остальных странах распределение обратное – 45/55% (рис. 1, а).

Терапия БА, которую пациенты получали до включения в исследование, детализирована в табл. 2. Практически все (>99%) пациенты пользовались КДБА для облегчения симптомов. Среди КДБА наиболее часто использовался салбутамол (у 83% пациентов в России и у 97% в остальных странах). В России пациенты чаще, чем в остальных странах, применяли для облегчения симптомов короткодействующие

антихолинергетики (КДАХ), а именно – ипратропий, в основном в составе комбинации с КДБА.

Напротив, препараты базисной терапии пациенты российской группы использовали реже, чем в остальных странах: ИГКС принимали менее 1/2 всех пациентов, а АЛР – только 2%. При анализе частоты использования отдельных молекул ИГКС выяснилось, что в России чаще всего используется беклометазон, а в остальных странах лидером является будесонид.

Исходные показатели спирометрии являлись нормальными или близкими к норме у подавляющего большинства пациентов обеих групп (табл. 3). Медиана объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до применения бронходилататора превышала 80% от должного, а медиана ОФВ₁ после применения бронходилататора приближалась к 100%. При этом в российской популяции меньше доля пациентов с пребронходилатационным ОФВ₁ ≥ 80% от должного (59,6% vs 71,7%), а также меньше пациентов после применения бронходилататора достигли ОФВ₁ ≥ 100% от должного. По показателям обратимости обструкции в бронходилатационном тесте группы не различались между собой: у большинства пациентов бронходилатационный тест положительный (прирост >12% и >200 мл).

Наиболее существенное отличие российской группы от остальной популяции заключалось в том, что в России была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах (рис. 1, б).

Таблица 2. Терапия БА до включения в исследование

Препараты*	Россия, n	Другие страны, n	Россия, %	Другие страны, %
<i>ИГКС</i>				
Нет	313	1853	54,1	51,5
Да	266	1744	45,9	48,5
<i>АЛР</i>				
Нет	568	3375	98,1	93,8
Да	11	222	1,9	6,2
<i>КДБА по потребности</i>				
Нет	1	8	0,2	0,2
Да	578	3589	99,8	99,8
<i>КДАХ</i>				
Нет	515	3543	88,9	98,5
Да	64	54	11,1	1,5
<i>КДБА+КДАХ</i>				
Нет	516	3551	89,1	98,7
Да	63	46	10,9	1,3
<i>Молекула ИГКС</i>				
Будесонид	98	701	16,9	19,5
Флутиказон	23	440	4,0	12,2
Беклометазон	130	251	22,5	7,0
Циклесонид	2	315	0,3	8,8
Другие	13	37	2,2	1,0

*Включены препараты, которые пациент получал в течение 1 мес до включения в исследование.

Обсуждение

Мы выявили, что российская группа исследования SYGMA2 практически не отличается от остальной популяции исследования по демографическим и антропометрическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания. Наблюдавшиеся различия по возрасту, полу и индексу массы тела были минимальными и, вероятно, не оказали существенного влияния на риск ТО и контроль БА.

Функция легких в российской популяции оказалась несколько хуже, чем у пациентов из других стран. Некоторое влияние на это могли оказать расовые различия между двумя популяциями, так как у представителей европейской расы должны быть величины спирометрических показателей, включая ОФВ₁, выше, чем в других этнических группах [23, 24].

При включении в исследование пациенты с легкой БА из России реже получали регулярное базисное лечение (ИГКС или АЛР) и имели контроль симптомов, при этом была больше доля пациентов, которые используют только КДБД и не достигают контроля БА. Отношение пациентов с отсутствием контроля и с контролем составило в России 52/48%, а в остальных странах – 45/55%.

В российской популяции была больше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 ТО за предшествующие 12 мес: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах.

Можно предположить, что наблюдающееся в России позднее назначение базисной терапии больным легкой БА при избыточном использовании КДБД приводит к недостаточному контролю симптомов и повышает риск ТО у этих пациентов. Это предположение подтверждают данные

крупных современных исследований. Около 30% больных БА в Швеции избыточно используют КДБА (≥ 3 ингаляторов в год), при этом увеличение использования КДБА ассоциировано с ростом риска обострений и смерти от всех причин [25]. У пациентов, получивших ≥ 3 баллончиков КДБА в предшествующий год, отношение рисков обострения составило 1,18 на ступени терапии 1 и 1,28 – на ступени 2 по сравнению с теми, кто получил не более 2 ингаляторов КДБА в год. Не только тяжелая (ступень 5), но и легкая БА (ступень 1, без поддерживающей терапии ИГКС) повышали риск избыточного применения КДБА по сравнению со ступенью 3 (на 90 и 50% соответственно) [25].

В крупном исследовании SABINA (SABA use IN Asthma) использование КДБА изучалось в 2006–2017 гг. у более чем 1 млн больных БА в возрасте ≥ 12 лет из 5 стран Европы (Великобритания, Германия, Испания, Италия, Швеция). В целом избыточное использование КДБА (≥ 3 ингаляторов в год) наблюдалось в разных странах у 9–38% пациентов [26]. При этом во всех странах, кроме Великобритании, избыточное использование КДБА наблюдалось с одинаковой частотой независимо от тяжести БА: при легкой БА – у 9–32% пациентов и при среднетяжелой/тяжелой БА – у 8–31% [26].

Эти и другие подобные доказательства (включая исследования программы SYGMA) свидетельствуют против применения монотерапии КДБА при легкой БА [27]. Эти данные привели к существенному обновлению рекомендаций по ведению легкой БА в отчете Глобальной инициативы по астме – GINA 2019, где низкие дозы комбинации ИГКС-формотерол в режиме по потребности введены в

Таблица 3. Показатели спирометрии в начале исследования (визит 2)

Параметр	Россия	Другие страны
<i>ОФВ₁ пребронходилатационный (% от должного)</i>		
Медиана	82,2	85,1
Минимум–максимум	60,3–141,5	41,6–141,5
<60%, n (%)	0	4 (0,1)
≥60–<80%, n (%)	234 (40,4)	1010 (28,1)
≥80–<100%, n (%)	284 (49,1)	2111 (58,7)
≥100%, n (%)	61 (10,5)	467 (13,0)
<i>ОФВ₁ постбронходилатационный (% от должного)</i>		
Медиана	95,0	97,0
Минимум–максимум	76,5–156,5	61,2–163,5
<80%, n (%)	2 (0,3)	35 (1,0)
≥80–<100%, n (%)	371 (64,1)	2081 (57,9)
≥100%, n (%)	205 (35,4)	1474 (41,0)
<i>Обратимость по ОФВ₁</i>		
Медиана, % (мл)	15,4 (390)	13,7 (350)
Минимум–максимум, % (мл)	-9–63 (-280–1680)	-20–92 (-480–2510)

Примечание. Отсутствующие данные не показаны (<0,5%).

качестве предпочтительной базисной терапии на ступени I у взрослых и подростков [1, 27].

Ограничением данного анализа является прежде всего его ретроспективный характер. Также нельзя исключить наличие систематической ошибки, которая могла предрасполагать к селекции в российских центрах пациентов без базисной терапии. Тем не менее наша работа основана на результатах многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования с большим числом участников, что повышает достоверность сделанных выводов.

При планировании данного анализа авторы не ставили перед собой цели оценить достоверность различий между Россией и остальными странами, а основная цель состояла в получении пилотных данных по России для генерации гипотез и планирования дальнейших исследований.

Для валидации гипотезы о зависимости между недостаточно активной терапией при легкой БА и повышенным риском ТО может быть полезным проспективное исследование достаточной мощности, специально спланированное для изучения контроля БА и частоты ТО при разной терапии у пациентов с легкой БА в России.

Заключение

Пациенты с легкой БА из России практически не отличались от популяции остальных стран исследования SYGMA2 по демографическим параметрам, статусу курения и длительности заболевания, хотя их показатели спирометрии

были несколько хуже. Исходно пациенты с легкой БА из России реже получали регулярное базисное лечение и имели контроль симптомов, при этом была больше доля пациентов, которые использовали только КДБД и не достигали контроля БА. Отношение этих подгрупп в России составило 48/52%, а в остальных странах – 55/45%. Также в российской популяции существенно выше доля пациентов, перенесших хотя бы 1 тяжелое обострение БА за предшествующий год: 30,1% по сравнению с 20,7% в других странах.

Таким образом, в России наблюдаются позднее назначение базисной терапии ИГКС большим легкой БА и избыточное использование КДБД, что приводит к недостаточному контролю симптомов и повышает риск тяжелых обострений. Необходимо более активное внедрение дифференцированных подходов к противовоспалительной терапии, начиная со ступени I, в том числе с использованием ИГКС-содержащей терапии – регулярной и/или по потребности.

Конфликт интересов. З.Р. Айсанов: исследовательские гранты и гонорары от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva. С.Н. Авдеев: образовательные гранты и гонорары от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis. В.В. Архипов: исследовательские гранты и гонорары от Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Teva. А.С. Белевский: образовательные гранты от AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline. Н.А. Вознесенский: гонорары от AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline.

Список сокращений

АЛР – антагонист лейкотриеновых рецепторов
 БА – бронхиальная астма
 Буд/Фор – будесонид/формотерол
 ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
 КДАХ – короткодействующий антихолинергик
 КДБД – короткодействующий бронходилататор

КДБА – короткодействующий β₂-агонист
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ТО – тяжелое обострение
 SYGMA (SYmbicort Given as needed in Mild Asthma) – Симбикорт по потребности при легкой астме

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2019 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports>. Accessed: 08.03.2021.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: An expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
- Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042
- Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J*. 2002;325(7361):411-4. doi: 10.1136/bmj.325.7361.411
- Liard R, Leynaert B, Zureik M, et al. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J*. 2000;16(4):615-20. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16d08.x
- Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme En France Selon Les Stades de Sévérité, 2000. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/268413581>. Accessed: 08.06.2020.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas JJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210650
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;6:87-93 [Arkhipov VV, Grigoryeva EV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;6:87-93 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93
- Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1). doi: 10.1186/s12890-017-0409-3
- Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, et al. The relationship between combination inhaled corticosteroid and long-acting β -agonist use and severe asthma exacerbations in a diverse population. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1274. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.974
- Bårnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68. doi: 10.4187/respcare.03200
- Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002;57(10):880-4. doi: 10.1136/thorax.57.10.880
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6. doi: 10.1056/NEJM200008033430504
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given "as needed" in mild asthma: Study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017;18(1). doi: 10.1186/s13063-016-1731-4
- Lipworth B, Chan R, Chris, Kuo R. Anti-inflammatory reliever therapy for asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:13-5. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.002
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744-53. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-36. doi: 10.1164/rccm.200407-884OC
- Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):32-42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9
- Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. Combination corticosteroid/ β -agonist inhaler as reliever therapy: A solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):39-41. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.053
- Haahela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. *Eur Respir J*. 2006;28(4):748-55. doi: 10.1183/09031936.06.00128005
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-76. doi: 10.1056/NEJMoa1715274
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-87. doi: 10.1056/NEJMoa1715275
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312
- Cooper BG, Stocks J, Hall GL, et al. The global lung function initiative (GLI) network: Bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe*. 2017;13(3):e56-e64. doi: 10.1183/20734735.012717
- Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4). doi: 10.1183/13993003.01872-2019
- Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: An Overview of Short-Acting β -Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther*. 2020;37(3):1124-35. doi: 10.1007/s12325-020-01233-0
- Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: An update in GINA 2019. *Respir Res*. 2019;20(1). doi: 10.1186/s12931-019-1159-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.04.2021



OMNIDOCTOR.RU