

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н.Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Лепухова Оксана Алексеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ  
КОМБИНИРОВАННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ В  
ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Специальность: 14.01.25- пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

д. м. н., профессор, Никитин А.В.

Воронеж 2019

## Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b> .....	14
1.1. Эпидемиология, патогенетические варианты течения, классификации.....	14
1.2. Современные принципы терапии бронхиальной астмы.....	15
1.3. Ингаляционные глюкокортикостероиды в достижении контроля бронхиальной астмы.....	19
<b>ГЛАВА 2. Материалы, методы исследования и лечения</b> .....	27
2.1. Характеристика материалов и методов исследования.....	27
2.1.1. Общая характеристика материалов и методов исследования.....	27
2.1.2. Критерии контроля течения заболевания.....	28
2.1.3. Методы определения функции внешнего дыхания (ФВД).....	30
2.1.4. Определение бронхиальной обструкции.....	31
2.1.5. АСТ-тест.....	31
2.1.6. Методы статистической обработки результатов исследования....	32
2.2. Клиническая характеристика больных.....	33
2.3. Методы лечения.....	46
<b>ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований</b> .....	50
3.1. Сравнительная характеристика клинико-лабораторной эффективности применения разных видов глюкокортикоидной терапии у больных БА.....	50
3.2. Сравнительная характеристика влияния различных видов терапии на показатели ФВД.....	54
3.3. Результаты АСТ-теста в группах больных, получавших различные виды глюкокортикоидной терапии.....	59
3.4. Изучение влияния различных видов терапии у больных БА средней степени тяжести на характеристики	

исследуемых препаратов: переносимость, наличие побочных эффектов, удобство применения в разные сроки наблюдения.....	65
3.5. Оценка критических ошибок и простоты использования ингалятора.....	69
3.6. Результаты проведения АКТГ-теста у больных бронхиальной астмой в исследуемых группах.....	72
3.7. Результаты отдаленных наблюдений в группах больных БА, получавшие разные виды глюкокортикоидной терапии.....	75
3.8. Фармакоэкономическая эффективность применения разных видов глюкокортикоидной терапии у больных БА.....	85
<b>ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.....</b>	<b>88</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>102</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>103</b>
<b>Перспективы дальнейшей разработки темы.....</b>	<b>103</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>105</b>

## Список сокращений и условных обозначений

- БА – бронхиальная астма
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- НПВП – противовоспалительные препараты
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ДДБА – длительнодействующие b-2 агонисты
- КДБА – короткодействующие b-2 агонисты
- ГФА – гидрофторалканы
- ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
- ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
- БДП – бекламетазон дипропионат
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- МОС<sub>50</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких
- АЛП – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
- ИМТ – индекс массы тела
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ФК – функциональный класс
- ХФУ – хлорфторуглерод
- КД – короткого действия
- СФБА – смешанная форма бронхиальной астмы
- ЖЕЛ – жизненная емкость лёгких
- ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
- МТ – медикаментозная терапия
- ВАШ – визуально аналоговая шкала
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- Ig E – иммуноглобулин E

АКТГ – андренокортикотропный гормон

ГГНС – гипоталамогипофизарнонадпочечниковая система

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Бронхиальная астма по-прежнему (БА) является насущной проблемой. Рост заболеваемости отмечается с 1960-х годов. Согласно эпидемиологическим исследованиям в мире болеют БА около 300 млн. человек. В 2010 году в мире выявлено более чем 345 000 случаев смерти пациентов, страдающих БА. Более 8,9 млн. пациентов БА обращаются к врачам и 479300 человек ежегодно госпитализируют в связи с обострением БА [13, 58, 65, 75, 92, 109, 120].

Снижением заболеваемости БА в настоящий момент не сопровождается снижением смертности. В нашей стране от астмы ежегодно умирают до 3,6 тыс. человек, невзирая на современные методы диагностики и эффективные методы лечения [120, 132, 134].

Выбор терапии зависит от текущего уровня контроля БА. Начиная с третьей ступени, а иногда и с момента постановки диагноза для лечения БА рекомендованы сочетание ИГКС и ДДБА. Максимальным неспецифическим противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды. Они многие годы с успехом используются в лечении больных БА. В данный момент несколько соединений ИГКС нашли применение для лечения БА: беклометазон дипропионат (БДП), будесонид, флутиказон пропионат, флунисолид, триамцинолона ацетонид [10, 15, 29]. Следующей группой препаратов, используемых в основной терапии БА, являются ДДБА [13,58]. Имеются два препарата ДДБА – формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат. У них различный механизм действия на уровне тканей. Сальметерол  $\beta$ -2-агонист короткого действия проникая в клеточную мембрану, тем самым обеспечивает длительное действие препарата (12ч), однако эффект наступает медленнее (20-30 мин) [12]. Формотерол, имея уникальную липофильность, работает как быстрый агент, т.е. немедленно (1-3 мин), но не теряет

продолжительности действия (12ч). Он вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов (более 80%) [7, 8, 15].

У формотерола отмечен дозозависимый эффект, т.е. при увеличении дозы происходит бронходилатация.

Лучшего контроля заболевания можно достигнуть включением ингаляционного ДДБА в схему лечения, у которых не удается контролировать БА низкими или высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А) [218, 226].

Доставка фармакологического препарата в структурно измененные дыхательные пути является целью ингаляционной терапии БА [28, 30, 35, 221].

Основными типами систем для ингаляционной доставки лекарственных препаратов являются: дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), дозированный порошковый ингалятор (ДПИ), и небулайзеры. Считая ДАИ наиболее удобными и эффективными, более 70% больных БА их используют во всем мире. ДАИ называются безфреоновыми [120,132, 255, 214].

Синергизм лекарственных средств лежит в концепции комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА. Высокая плотность ИГКС на мембране клеток-мишеней происходит за счет увеличения скорости синтеза бета-рецепторов. Усиление противовоспалительной активности и повышение синтеза бета-2-рецепторов происходит за счет повышения ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядре, где и происходит взаимодействие со специфичной областью гена-мишени. [119]. Именно поэтому, при использовании меньших доз ИГКС достигается противовоспалительный эффект.

Создание препаратов, объединяющих ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе, с возможностью гибкого подбора доз является большим

достижением ингаляционной терапии БА. Один ингалятор полностью обеспечивает потребность комбинированной базисной терапии, упрощает терапевтический режим и улучшает сотрудничество пациента. Фиксированная комбинация ИГКС и ДДБА удобна для пациента, в связи с чем, это повышает комплаинс между пациентом и врачом, кроме того, являются более экономичными, так как покупка одного ингалятора выгодней, чем двух [98, 100, 104]. Синергизм и комплементарность действия ИГКС и ДДБА определяется взаимодействием комбинированной терапии. Чувствительность глюкокортикоидных рецепторов повышает ДДБА, а ИГКС увеличивает синтез  $\beta$ 2-рецепторов, в результате увеличивается транслокация комплекса ГКС-глюкокортикоидный рецептор в ядре клетки. Одновременное присутствие препаратов в клетке реализует принцип синергизма. Уменьшение симптомов, улучшение легочной функции и снижение риска обострений достигается за счет комбинации препаратов ИГКС/ДДБА (уровень доказательности А) [9,13,20].

Подходы к лечению БА с течением времени претерпевали существенные изменения. Возникновение ИГКС и ДДБА явилось основой эффективной и безопасной терапии БА. Следующим шагом стало появление ДДБА, обеспечивающих бронходилатацию в течение 12 ч. Затем были разработаны комбинации ИГКС с ДДБА, и применение ИГКС стало обязательным с применением ДДБА у пациентов БА [188]. Прибавление ингаляционных ДДБА к постоянной терапии ИГКС, позволяет контролировать БА у больных быстрее и с меньшей дозировкой ИГКС, по сравнению с мототерапией этими же препаратами [108].

Около 35–50% затрат уходит на лечение БА [253]. Большая часть затрат на терапию БА обусловлена стоимостью госпитализаций, внеплановых обращений к врачу и прием препаратов для неотложной помощи.

Снижение затрат на оказания неотложной помощи и расходов на стационарное лечение - результат современных методов лечения БА,

которые являются рациональными и эффективными с точки зрения фармакоэкономики [21].

### **Степень разработанности темы.**

Выбор адекватной ингаляционной глюкокортикостероидной терапии имеет огромное значение в снижении частоты обострений, осложнений у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. Рядом клинических исследований изучено применение различных ИГКС в свободной и фиксированной комбинации. Однако, вопросы наиболее эффективного влияния свободной и фиксированной комбинации ИГКС на величину прогрессирующего снижения  $ОФВ_1$  у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, после достижения контроля в ближайшем и отдалённом периодах, а вместе с этим и на качество жизни больных изучены недостаточно и требуют дальнейшей разработки.

**Цель работы:** повышение эффективности лечения больных БА средней степени тяжести путём подбора оптимальной схемы применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов.

### **Задачи исследования.**

1. Провести сравнительную характеристику клинико-функциональной эффективности свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (будесонид / формотерол и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

2. Оценить безопасность применения различных комбинированных ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести путем изучения переносимости, наличия побочных эффектов и удобства применения.

3. Проанализировать критические ошибки проведения ингаляций свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (будесонид / формотерол и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

4. Определить влияние применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов на контроль заболевания с помощью АСТ-теста.

5. Изучить динамику ОФВ<sub>1</sub> и величину прогрессирующего снижения ОФВ<sub>1</sub> у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести после достижения контроля в отдалённом периоде на фоне постоянного лечения комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и рассчитать фармакоэкономическую эффективность степень приверженности пациентов при применении различных схем лечения.

#### **Научная новизна работы.**

Показана высокая клиническая и противовоспалительная эффективность комбинированного ингаляционного препарата (фиксированной комбинацией беклометазон / формотерол) на основании сравнительной оценки клинических, биохимических показателей, данных ФВД в группах больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Оценена и доказана безопасность дозирования комбинированного ингаляционного препарата (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Показано, что правильность ингаляционного маневра и уменьшение критических ошибок ингаляций влияет на достижение полного контроля над заболеванием и при длительном применении способствует сохранению комплаенса у пациентов БА.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании сравнительного анализа установлено, что применение комбинированного ингаляционного препарата (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) позволяет контролировать и поддерживать в отдалённом периоде на оптимальном уровне основные клинико-функциональные, биохимические параметры воспаления у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

Показано, что долгосрочная терапия комбинированным ингаляционным препаратом (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) благоприятно влияет на течение бронхиальной астмы и исходы в отдалённом периоде и является фармакоэкономически выгодной.

Доказана хорошая переносимость, удобство применения, более низкое количество побочных эффектов при применении комбинированного ингаляционного препарата (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести.

#### **Методология и методы исследования.**

Исследование было открытым, проспективным. Всем пациентам проводилось комплексное стандартное обследование. Оно включало в себя клиническое обследование с оценкой клинического состояния, сбора анамнестических данных и данных общего осмотра пациентов, лабораторно - функциональное с определением основных показателей клинического и биохимического анализов крови, функции внешнего дыхания и пиковой скорости выдоха на момент госпитализации, при выписке, через 3 и 6 месяцев. Оценка контроля течения бронхиальной астмы проводилась в исследуемые сроки в стационаре и в отдаленном периоде с помощью АСТ-теста. Была рассчитана фармакоэкономическая эффективность при применении свободной и фиксированной комбинации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии (формотерол / будесонид и беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, оценена переносимость препаратов, наличие критических ошибок при использовании ингалятора, удобство их применения и потребность препаратов в сутки.

Программа обследования и лечения строилась с учетом Федеральных рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендациям GINA (2016 г.).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1.Терапия комбинированным ингаляционным препаратом (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести способствует улучшению клинико-функциональных показателей заболевания.

2.Терапия фиксированной комбинацией является безопасной, способствующей достижению контроля (по результатам АСТ-теста) в более ранние сроки и сохранению его длительное время в отдаленном периоде.

3.Доказанная клиническая эффективность, хорошая переносимость, незначительное количество побочных эффектов, наименьшее количество критических ошибок при использовании ингалятора, высокая степень удобства применения и высокий фармакоэкономический эффект, определяют перспективность применения (фиксированной комбинации беклометазон / формотерол) в терапии бронхиальной астмы.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований.**

Уровень достоверности результатов диссертационного исследования определяется достаточным количеством наблюдений (130 больных), применением адекватных методов исследования, соответствующих поставленным в работе целям и задачам. Положения научной новизны, рекомендации и выводы по результатам работы зафиксированы в таблицах и рисунках, а также подкреплены убедительными фактическими данными. Полученные результаты наглядно интерпретированы с применением современных методов обработки информации и статистического анализа.

### **Личный вклад автора**

Вклад состоит в составлении плана диссертационной работы, патентного поиска, детального изучения отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автор лично участвовал в обследовании и лечении пациентов, проведении сбора анамнеза, анализа данных,

полученных при клинико-инструментальном исследовании, разработке и заполнении формализованных карт, осуществлял динамическое наблюдение, выполнял статистическую обработку и анализ результатов исследования, на основе чего сформулированы выводы и практические результаты и определены основные положения диссертации.

#### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации представлены на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, инструментальных методов диагностики ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, а также на XXIV, XXVI, XXVII, XXVIII Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в терапевтическое отделение БУЗ ВО «Семилукской РБ им. А.В. Гончарова» и пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБ 20».

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ при Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение.

#### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов, методов исследования и лечения, собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, и также библиографического указателя. Указатель литературы содержит 151 отечественных и 109 зарубежных источников.

## ГЛАВА I. Обзор литературы

### *1.1. Бронхиальная астма: эпидемиология, патогенетические варианты течения, классификация.*

Бронхиальная астма является заболеванием, характеризующим хроническое воспаление дыхательных путей. Обструкция дыхательных путей проявляется вместе с респираторными симптомами, варьируется по времени и интенсивности. На основании различных фенотипов и эндотипов заболевания принято определение БА, которое подчеркивает гетерогенность [95, 128, 171, 192, 194, 178, 188].

БА является существенной проблемой [41, 46, 60, 67, 88, 126, 139, 252]. С 1960-х годов распространенность БА резко увеличивается, а с середины 1980-х годов - в странах Восточной Европы [2, 13, 64, 147, 160]. Около 30 миллионов человек в Европе страдают БА [12, 25, 27, 30, 154, 174, 181, 188] и стоимость лечения составляет в 17,7 млрд. евро в год [21, 29, 43, 240, 243, 253, 187, 212, 225, 232]. Увеличение количества тяжелых форм этого заболевания связано с распространенностью БА во всем мире. Более 8,9 млн. больных БА обращаются на прием к врачу и 479300 человек ежегодно госпитализируют в связи с обострением БА [4, 14, 28, 39, 52, 82, 172,].

БА может начинаться в любом возрасте. Астма, возникающая в детские годы и имеющая рецидивирующее течение, может привести к деформации грудной клетки. У пациентов в пожилом возрасте БА часто возникает с такими заболеваниями, как например, ишемическая болезнь сердца. Для пожилых пациентов характерно и более частое сочетание БА с артериальной гипертонией. Чаше она имеет пульмогенный характер. Обострение чередуется ремиссией, когда нарушение бронхиальной проходимости резко уменьшаются или исчезают [92, 97, 135, 137, 151, 159, 163, 190].

В связи с тем, что БА - гетерогенное заболевание, это находит отражение в ее классификациях. Основываясь на этиологическую

концепцию, в начале 20 века F. M. Rackemann выделил экзогенную и эндогенную БА [198, 209, 217, 2, 62, 72, 106, 27, 122, 127].

Проведенные в США и Европе более ранние исследования, говорят о том, что среди лиц, страдающих БА, распространенность курения в общей популяции и составляет от 25 до 35% [211, 231, 115, 144, 249]. Для отечественной медицины фенотип курильщика по-прежнему актуален, так как частота курения среди больных БА снизилась очень слабо [86, 124, 182, 246]. На основании кластерного анализа выделен фенотип, не отражающий патобиологический механизм, однако знание этого механизма не позволяет разработать патогенетическую терапию [6, 22, 51, 17, 23, 35, 58, 94, 111, 219, 49, 73, 113, 251, 158].

### *1.2. Современные принципы лечения больных БА.*

От текущего уровня контроля зависит лечение БА. Терапию необходимо увеличить, если она не обеспечивает контроль над заболеванием. Поддерживающую терапию, если контроль БА достигнут в течение 3 месяцев, можно уменьшить [195, 221, 238]. С учетом более эффективных подходов к лечению следует рассмотреть увеличение объема терапии, в случае частичного контроля БА, а также их безопасность, стоимость.

Постоянное проведение противовоспалительной терапии является основным принципом лечения, уменьшающей количество хронических симптомов и предупреждающей обострение заболевания на основе ступенчатого подхода. Базисная терапия является унифицированной и применяется для всех клинических форм БА. При выборе лечения учитывается: частота, сила, длительность приступов удушья; состояние больного в межприступный период; вариабельность и обратимость функциональных нарушений бронхиальной проходимости. В период отсутствия эпизодов экспираторного диспноэ проводится оценка

функциональных показателей для определения тяжести течения заболевания

Ступень 1: препараты по потребности, контролирующие симптомы.

Предпочтительный выбор: Пациентам с дневными симптомами менее двух раз в месяц короткодействующие  $\beta$ -агонисты (КДБА) более эффективны для быстрого уменьшения симптомов БА (уровень доказательности A).

Ступень 2: минимальные дозы препаратов для более длительного контроля плюс препараты, по потребности, контролирующие симптомы.

Предпочтительный вариант - постоянный прием низких доз ИГКС плюс КДБА по потребности. Улучшение качества жизни, уменьшение риска обострений, происходит в результате лечения низкими дозами (уровень доказательности A).

Другие варианты.

ИГКС более эффективны, чем антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП) (уровень доказательности A). Они применяются в качестве начальной контролируемой терапии у некоторых пациентов, которые не могут применять ИГКС, так как у пациентов отмечаются выраженные побочные эффекты от ИГКС (уровень доказательности D).

Ступень 3: Препарат, контролирующий симптомы, по потребности плюс один или два контролирующих.

Предпочтительным выбором, как поддерживающая терапия, является комбинация низких доз ИГКС/ДДБА.

Ступень 4: два или больше препаратов контролирующего лечения плюс препарат, контролирующий симптомы, по потребности.

Комбинация низких доз ИГКС в качестве единого ингалятора или сочетание средних доз ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности, является предпочтительным вариантом.

Ступень 5: дополнительное лечение и/или самый высокий уровень терапии.

Оптимальный выбор: направить больного к специалисту для рассмотрения дополнительной терапии, занимающемуся оценкой и лечением тяжелой БА (уровень доказательности D).

Варианты лечения:

1. Лечение, основанное на исследовании индуцированной мокроты (уровень доказательности A);

2. Прибавление низких доз пероральной ГКС (<7,5 мг/сутки по преднизолону) эффективнее у больных с тяжелой БА (уровень доказательности D), но также часто связано с существующими побочными эффектами (уровень доказательности B).

Большая часть препаратов обеспечивает улучшение состояния в первые дни лечения, но полный эффект можно наблюдать спустя 3–4 мес. [224].

Каждый больной нуждается в особом подходе, зависящий от сочетания препаратов и доз, потребовавшихся для достижения контроля. Дальнейшего исследования требуют варианты уменьшения объема противовоспалительной терапии, однако, имеющиеся данные позволяют сделать некоторые рекомендации.

1. Необходимо уменьшение дозировки препарата на 50% с интервалом в 3 месяца [189] (уровень доказательности B).

2. Вариантом может быть переход на однократный прием комбинированной терапии [164]. Вначале может служить отмена  $\beta$ 2-агониста длительного действия и в дальнейшем прием ИГКС в такой же дозе, какая была в фиксированной комбинации, однако это может привести к утрате контроля над заболеванием [212] (уровень доказательности B).

3. При приеме ИГКС в комбинации с другой поддерживающей терапией, необходимо снижение дозы на 50% до достижения низких доз, после чего принимать монотерапию (уровень доказательности D).

Лечение необходимо пересмотреть, если происходит увеличение тяжести симптомов [156]. Целесообразно рассмотреть другие варианты лечения.

4. Уменьшение симптомов до момента исчезновения причин ухудшения возможно при приеме ингаляций бронхолитиков. Пересмотр лечения и, возможно, увеличение объема поддерживающей терапии, если пациент использует повторные ингаляции в течение 1–2 дней и более.

5. Ингаляционные ГКС. В исследовании по самоведению БА повышение дозы ИГКС сопровождалось благоприятными исходами и сокращением расходов на медицинское обслуживание [241, 242] (уровень доказательности А). Это обусловлено тем, что в течение 5–7 дней произошло нарастание симптомов [219]. В последнее время существуют доказательства, что для профилактики прогрессирования тяжелых обострений необходимо принимать более высокие дозы ИГКС [173]. Пациенты, реже нуждаются в системных ГКС, если увеличение дозы ИГКС произошло в 4 раза после падения пиковой скорости выдоха [191, 197] (уровень доказательности А). Высокие дозы ИГКС, в указанных исследованиях, использовались в течение 7–14 дней.

Для уменьшения симптомов и контроля течения заболевания применяют комбинацию ИГКС и бронхолитиков. Один ингалятор фиксированной комбинации  $\beta_2$ -агониста быстрого и длительного действия (формотерола) с ИГКС (будесонидом) используют для эффективного контроля заболевания [221, 243] (уровень доказательности А).

Не все пациенты БА достигают полный контроль над заболеванием [163, 230]. Такие пациенты имеют недостаточный ответ на лечение ГКС,

*1.3. Комбинированные ингаляционные кортикостероиды в достижении контроля у больных бронхиальной астмой.*

Контролируемая БА – результат правильности назначенной противоастматической терапии. Это достигается путем уменьшения частоты

обострений, числа госпитализаций, сокращением приема препаратов для облегчения симптомов БА. Дальнейшее течение заболевания во многом определяет начальную терапию, с доказанной эффективностью. Начиная, с третьей ступени рекомендовано для лечения БА сочетание ИГКС и ДДБА. В рекомендациях по астме (GINA) говорится: «Астму можно успешно лечить и контролировать [79, 99, 201].

Известно, что максимальным противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды, которые годами с успехом используются в лечении больных БА.

В конце 1940-х годов были изобретены глюкокортикоиды (ГКС). Вначале существовали только в виде системных препаратов (пероральные и инъекционные формы). Лечение БА ими было эффективно, но побочные эффекты ограничивали их применение. В связи с этим использование ГКС было крайней мерой в терапии БА - «терапия отчаяния». На реализацию проблемы разработки топических форм потребовалось почти 30 лет. В 1972 году первое применение беклометазона в виде аэрозоля. Для создания препаратов с низкой биодоступностью и высокой безопасностью многие годы молекулы кортикостероидов совершенствовались. Сейчас некоторые соединения ИГКС нашли применение для лечения БА: беклометазон дипропионат (БДП), будесонид, флутиказон пропионат, флунисолид, триамцинолона ацетонид. ДДБА (формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат) используются в основной терапии БА. Эти два препарата относятся к разным химическим классам: формотерол является дериватом фенилэтанолamina, а сальметерол - сальгеним структурно напоминает сальбутамол. На уровне тканей в механизме действия также есть различия между формотеролом и сальметеролом. У них разная липофильность. Сальметерол  $\beta$ -2 формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат агонист короткого действия, применяется для уменьшения симптомов астмы (по требованию), и оказывает быстрый (через 2-3 мин), но не продолжительный

(4-6ч) эффект. Он же обладает высокой липофильностью. При увеличении дозы, происходит большая бронходилатация, это говорит о том, что есть дозозависимый эффект. Этот препарат можно рекомендовать в качестве препарата по потребности, так как в нём присутствует сочетание быстрого эффекта и многократного дозирования [68, 70, 74, 85, 91, 104, 133, 142].

Для лечения БА современные руководства рекомендуют использовать комбинированную терапию ИГКС и ДДБА (уровень доказательности А) [16, 57, 59, 71, 75, 89, 98, 100].

Многие устройства ингаляционной доставки препаратов были разработаны и продолжают разрабатываться в настоящее время [56, 76, 80, 116, 131, 153, 162].

Идеальное устройство доставки должно обеспечивать высокую депозицию препарата в легких, быть простым в использовании, доступным для применения в любом возрасте и при любой тяжести заболевания.

Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), дозированный порошковый ингалятор (ДПИ), и небулайзеры - являются основными типами систем для ингаляционной доставки лекарственных препаратов

В 1956 году был создан первый дозированный аэрозольный ингалятор – «Медихалер». В качестве пропеллента (газ-толкатель) в нем использовался хлорфторуглерод (ХФУ), чаще именуемый фреоном. В дальнейшем ДАИ, содержащий фреон, несмотря на некоторые очевидные недостатки, стал самым популярным, эффективным и безопасным для лечения БА. К неизбежным потерям лекарственного препарата и к неполноценному лечению приводило не правильное их использование. Считая ДАИ наиболее удобными и эффективными, 70% пациентов БА во всем мире их используют. Не разрушающие озоновый слой Земли, разработаны безфреоновые ДАИ, в которых в качестве пропеллента используются гидрофторалканы (ГФА). Как в фреоновых ДАИ в них лекарственные препараты в виде раствора, а не суспензии. Все это привело к тому, что

было необходимо усовершенствовать технологию дозирующих ингаляционных устройств. Для решения проблемы перехода на бесфреоновые ДАИ была разработана технология «Модулит». Отличительной особенностью в данной конструкции является диаметр устья ингалятора (0,33 мм), отмеренный объем дозы и паровое давление пропеллента. Создание аэрозолей с любыми заданными свойствами аэрозольного облака дает возможность технология «Модулит». Процесс ингаляции препарата облегчает особенность того, что в этом устройстве скорость облака аэрозоля приблизительно в 2 раза меньше, а длительностью существования в 2 раза дольше в сравнении с ДАИ [179, 185, 186, 193, 213]. В одни и те же отделы бронхиального дерева происходит распределение обоих препаратов [9, 19, 34, 40, 42, 48, 53, 63].

В основе комбинированной терапии лежит синергизм с использованием ИГКС и ДДБА. Повышение синтеза бета-2-рецепторов приводит к взаимодействию со специфичной областью гена-мишени ДДБА [101, 118, 161, 167]. В результате при использовании меньших доз ИГКС достигается противовоспалительный эффект

Результаты открытого проспективного исследования НАБАТ (Национального эпидемиологического исследования Бронхиальной астмы Тяжелого течения), подтвердили высокую эффективность применения комбинации ИГКС и ДДБА у больных тяжелой БА. Данная терапия оказалась эффективнее других вариантов в отношении симптомов, функции легких, частоты госпитализаций и их длительности, а пациенты, получавшие ИГКС и ДДБА, были в гораздо большем количестве случаев удовлетворены лечением. [77, 78, 83, 90, 107, 109, 129, 130, 145].

Создание препаратов, фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе, дало возможность гибкого подбора дозы препарата, что является большим достижением ингаляционной терапии БА. Ингалятор полностью обеспечивает потребность комбинированной базисной терапии,

и упрощает терапевтический режим и улучшает сотрудничество пациента. Более экономичной и удобной в применении для пациента является фиксированная комбинация, в связи с этим повышается комплайнс между больным и врачом. Синергизмом и комплементарностью действия ИГКС и ДДБА определяется эффективность комбинированной терапии. ДДБА повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов и увеличивают транслокацию комплекса ГКС–глюкокортикоидный рецептор в ядре клетки, а ИГКС увеличивают синтез  $\beta$ 2-рецепторов. Одновременное присутствие обоих препаратов в клетке необходимо для реализации синергизма. К улучшению легочной функции и снижению риска обострений приводит сочетание препаратов ИГКС/ДДБА (уровень доказательности А).

Лечение БА за последние годы претерпело существенные изменения. С появлением ИГКС и ДДБА терапия БА стала эффективной и безопасной. Следующим шагом стало создание ДДБА обеспечивающего бронходилатацию в течение 12 ч. Далее были разработаны комбинации ИГКС с ДДБА. Назначение ИГКС стало обязательным условием применения ДДБА у пациентов БА [45, 197, 227, 234]. Добавление ингаляционных ДДБА к ИГКС позволило достичь контроля БА у большого числа пациентов, быстрее и с меньшей дозой ИГКС по сравнению с монотерапией этими препаратами [37, 38, 54, 66, 84, 87, 101, 102, 123, 125, 138]. Больные при регулярном приеме фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА могут дополнять терапию бронхолитиком короткого действия (КД) по потребности, используя два препарата (и два устройства их доставки).

Экономическое бремя неконтролируемой БА для общества велико, несмотря на исследования, внедрение современных и эффективных методов лечения [7, 10, 20, 36, 55, 65, 81, 119, 134, 148, 150, 155]. Снижение качества жизни и потребность обращения больных к врачу говорит о неконтролируемой БА [3, 11, 24, 33, 44, 50, 93, 110, 120, 132, 153, 162].

Уровень контроля БА значительно ниже выявлен в клинической практике, чем во многих рандомизированных контролируемых испытаниях [8, 18, 26, 108, 114, 136, 146, 204, 205, 207, 201, 235, 241, 254]. Серьезность своего состояния некоторые больные могут неправильно воспринимать свой контроль БА [116, 165, 168, 170, 199, 200, 202, 215, 220, 228]. Не контролируемая астма приводит к развитию обострений, снижения качества жизни и трудоспособности [149, 175, 176, 180, 183, 203, 208, 216, 229]. Астма может оставаться неконтролируемой у пациентов, которые продолжают испытывать обострения [196, 214, 226]. Плохая комплаентность также включает неполный контроль астмы [223].

Причиной плохого контроля БА является неправильная техника ингаляции [237, 239, 247]. Можно улучшить показатели контроля БА в результате обучения [245, 255]. Можно повысить уровень понимания болезни и улучшить контроль БА, обеспечивая пациентам доступ к источникам информации [78, 79, 112, 177, 197, 239, 244, 250,]. У 1000 пациентов из 26 лечебных учреждений 12 городов Российской Федерации изучался контроль БА в многоцентровом исследовании «НИКА». В соответствии с критериями GINA и с применением опросников ACQ-5 и АСТ измерялся уровень контроля, в связи с этим применение их давало высокое качество оценки контроля (64% и 60% адекватных оценок) [1, 15, 31, 78, 81, 121, 187].

Экономические и социальные аспекты.

Основная задача здравоохранения состоит в том, чтобы обеспечить улучшение состояния физического и психического здоровья населения страны. Для достижения этой цели необходимо учитывать данные клинической и стоимостной эффективности, чтобы оценить реальные исходы терапии [21,47]. Распределение финансовых ресурсов является актуальной проблемой здравоохранения

По оценке ВОЗ на госпитализацию больных БА требуется большая часть прямых расходов. Согласно расходам на медицинское обслуживание, можно сказать следующее, что, около 70% общей суммы расходов приходится на группу больных со средней и тяжелой формой заболевания и около 60% - на легкую [43]. Имеет свои закономерности распределение финансовых ресурсов. На лечение тяжелых форм заболевания приходится 60% средств. Затраты во всех странах являются огромным препятствием на пути обеспечения больных оптимальной медицинской помощью. Факторы распределения ресурсов влияют на доступ пациентов к медицинской помощи в разных странах и регионах. Решение о доступности и распределении медицинских ресурсов для пациентов БА на местном уровне принимают органы здравоохранения. На приеме больного у врача необходимо обсуждать вопрос о стоимости лечения, так как доктор должен быть уверен, что стоимость препаратов не мешает достичь контроля БА. Люди, участвующие в написании рекомендаций по ведению больных БА, должны знать стоимость и экономическую эффективность [27].

Стоимость госпитализаций, внеплановых визитов к врачу и препаратов для неотложной помощи составляют основную часть затрат на лечение обострений [61, 106]. Один или более показателей использования ресурсов здравоохранения могут включать определения контроля БА [119]. Описать обострение и связанную с ним терапию могут вышеуказанные показатели более точно и достоверно. Госпитализации, данные об обращениях за неотложной помощью, внеплановые или неотложные визиты к врачу включают в себя некоторые показатели контроля БА [155]. В настоящий момент во многих исследованиях требуются сведения о стоимости внедрения, профилактической фармакотерапии, спирометрии при диагностике и последующем наблюдении за пациентами, целью которых являлась оценка затрат на внедрение в практику официальных рекомендаций или затрат на отдельные методы лечения БА, помимо информации о затратах

на лечение обострений. Эта информация, которая получена при опросе врачей/пациентов, при использовании автоматизированных баз данных позволит четко оценить использование ресурсов здравоохранения. После сбора данных об использовании ресурсов здравоохранения, соотнеся использование ресурсов с их стоимостью в данной стране, можно оценить затраты. Стоимость обычно получают из баз данных жалоб и опросов пациентов, правительственных отчетов, данных о налогах, аудита цен организаций - плательщиков. 50% от общего ущерба могут достигать не прямые затраты, связанные с БА [206]. Сейчас, в различных популяциях, отсутствуют стандартизированные, валидизированные и прошедшие культурную адаптацию инструменты для оценки этих показателей. Можно оценить при помощи критерий:

- 1) вмешательства на здоровье пациентов, связанное с благоприятным исходом;
- 2) связанный с лечением, риск;
- 3) стоимость лечения.

С помощью моделирования или на основании данных исследований возможна такая оценка. Благоприятное влияние на здоровье пациентов, можно оценить с помощью получения местных данных для экономического анализа, что и определяет выбор показателей. В анализе должны использоваться стандартные показатели, например число дополнительных лет жизни, улучшение общего качества жизни или увеличение числа лет с удовлетворительным качеством жизни (quality-adjusted life years, QALY), если результаты анализа могут иметь существенные последствия для экономики крупного региона или страны [224]. С помощью этих показателей, можно сравнивать индексы рентабельности вмешательств, при разных стадиях заболевания в разных популяциях пациентов. Использовать клинические параметры, например число дней без симптомов БА или

понятие контроля БА предлагают некоторые исследователи для экономического анализа [150].

Увеличение затрат на базисную терапию в амбулаторных условиях, с точки зрения фармакоэкономики, являются рациональными и эффективными. Это должно вести к снижению расходов на стационарное лечение и затрат на оказания неотложной помощи.

## **ГЛАВА 2. Материалы, методы исследования и лечения.**

### *2.1. Характеристика материалов и методов исследования*

#### *2.1.1. Общая характеристика материалов и методов исследования*

Материалом исследования послужили результаты обследования 130 больных (72 женщины и 58 мужчин) с неконтролируемой бронхиальной астмой смешанной формой средней степени тяжести в возрасте от 30 до 75 лет, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20 в 2012- 2014 годов. Диагноз неконтролируемой бронхиальной астмы смешанной формы (СФБА) устанавливали согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендациям GINA, 2016 года [187].

При подборе больных учитывалась длительность заболевания, пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, результаты предшествующего лечения. Группы больных были однородны по всем признакам. У всех больных подробно проводился сбор анамнеза и велся тщательный контроль за клиническими проявлениями болезни (учитывались субъективные и объективные показатели).

В исследовании использовались общепринятые клинические, лабораторные, функциональные, рентгенологические методы обследования.

По показаниям пациенты обследовались специалистами с выполнением соответствующих лабораторных и инструментальных методов исследования.

В работе использованы следующие методы исследования:

1.Общеклиническое обследование больных (выявления жалоб и сбор анамнеза заболевания, общий осмотр, перкуссия, аускультация).

2.Общеклинические лабораторные и биохимические исследования (общий анализ крови, белковые фракции).

3.Функциональное обследование (определение функции внешнего дыхания (ФВД), определение пиковой скорости выдоха (ПСВ) –

пикфлоуметрия, определение степени обратимости бронхиальной обструкции).

4.Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

5.Оценка контроля над бронхиальной астмой – АСТ-тест.

6.Оценка переносимости препаратов и потребности препаратов в сутки.

7.Оценка правильности пользования ингаляторами и выявление ошибок при его применении.

8.Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ-тест).

9.Расчет фармакоэкономической эффективности лечения.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации (Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях, 1964, 1975, 2000) и с соблюдением этических принципов.

### **2.1.2. Критерии контроля течения заболевания**

Критерии контроля течения заболевания определены в Глобальной инициативе по БА (The Global Initiative for Asthma – GINA) руководству по управлению, лечению и профилактике БА (пересмотр 2014 г.) [69].

К ним относят:

- минимальные симптомы (идеально – симптомы отсутствуют);
- минимальное число обострений;
- нет обращений за неотложной помощью;
- минимальное (идеально – нет) использование скоропомощных средств;
- нет ограничений физической активности;
- суточные варианты ПСВ<20% и примерные их нормальные значения;
- минимальные нежелательные реакции на лекарства (таблица 1).

## Критерии контроля БА

*Таблица 1*

Классификация БА по степени контроля Характеристики	Контролируемая БА (всё перечисленное)	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение 1 нед.)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет ( $\leq 2$ в неделю)	$>2$ в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет ( $\leq 2$ в неделю)	Есть – любой выраженности	
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет	Есть – любой выраженности	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет ( $\leq 2$ в неделю)	$>2$ в неделю	
Показатели ФВД (ПСВ или ОФВ1)	Норма	$<80\%$ должного (или наилучшего показателя для данного пациента,	

		если таковой известен)
Обострения	Нет	1 или более в год 1 в течение любой недели

### 2.1.3. Методы определения функции внешнего дыхания (ФВД).

У всех больных в группах для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости проводилось определение функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием прибора «Спиросифт» и компьютерного диагностического комплекса для обработки спирограмм «RDS-Pneumo ver. 4.5». Обследование проводилось в утренние часы, натощак, после 15-20-минутного отдыха, с предварительной отменой бронхолитических препаратов, в положении больного сидя, после подробного инструктажа по проведению процедуры. Выполнялось три попытки дыхательного маневра (после максимально полного вдоха, выполнялся резкий и продолжительный выдох), после чего прибор автоматически выбирал показатель, который и распечатывался. Измеряли параметры кривой «петля поток-объем» с расчетом объемных и скоростных показателей [27]. Определялись следующие параметры: жизненная емкость легких - ЖЕЛ (VC), форсированная жизненная емкость легких - ФЖЕЛ (FVC), объем форсированного выдоха за 1 с - ОФВ<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>), пиковая объемная скорость выдоха - ПОС (PEF), мгновенные объемные скорости после выдоха 25, 50, 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> - (MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>)), индекс Тиффно - ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (FEV<sub>1</sub>/VC). Результаты исследования представлены в процентах от должной величины (%) для данного пола, возраста и роста [89]. За норму приняты: VC >79,8% должной, FVC > 77,9% долж., FEV<sub>1</sub> > 78,7% долж., FEV<sub>1</sub>/VC >85,0%, PEF > 73,0%, MEF<sub>25</sub> > 68,5% ,MEF<sub>50</sub> > 61,7%, MEF<sub>75</sub> > 55,0% должной.

#### **2.1.4. Определения обратимости бронхиальной обструкции**

С целью определения обратимости бронхиальной обструкции, проводились бронходилатационные пробы с ингаляцией  $\beta$ 2-агониста короткого действия – фенотерола гидробромида (беротек Н – сальбутамол) и м-холинолитического препарата ипратропиума бромида (атровент Н). Анализировались параметры кривой поток-объем форсированного выдоха до и после ингаляции соответствующего препарата. Проба считалась положительной при величине прироста ОФВ<sub>1</sub> равной или превышающей 12% от исходной [187]. Для проведения пробы использовали дозированные аэрозоли для ингаляций с содержанием 100 мкг активного вещества для беротека Н и 20 мкг для атровента Н в 1 дозе препарата. Испытуемый получал 2 стандартные дозы ингалируемого вещества. О нарушении бронхиальной проходимости судили по уменьшению функциональных признаков обструкции после ингаляции этих препаратов. Контрольные функциональные исследования проводили до и через 15 мин после ингаляции беротека Н и через 30 минут – при пробе с атровентом. Рассчитывались изменения абсолютных значений показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха и относились в процентах к исходной величине ( $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>, %):

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ после бронхолитика} - \text{ОФВ}_1 \text{ до бронхолитика}}{\text{ОФВ}_1 \text{ до бронхолитика}} \times 100\%$$

#### **2.1.5. АСТ – тест (Asthma Control Test)**

Тест рекомендуется применять для количественной оценки контроля астмы. Состоит из 5 вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной оценочной шкалы. Результатом теста является сумма ответов в баллах, она же используется для формулировки рекомендаций.

Оценка 25 баллов соответствуют полному контролю, 20-24 балла - хорошему контролю, и пациенту рекомендуется обратиться за консультацией к врачу, если он имеет желание достичь полного контроля, сумма менее 19 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания и требует вмешательства врача для пересмотра (составления) плана лечения [187].

Тест позволяет:

- проводить скрининг пациентов и выявлять больных с неконтролируемой астмой;
- вносить изменения в лечение с позиции достижения полного контроля;
- повысить эффективность внедрения клинических рекомендаций;
- обучить пациентов факторам риска неконтролируемой астмы;
- контролировать БА как врачу, так и пациенту в любой обстановке.

#### **2.1.6. Методы статистической обработки**

Статистический анализ полученных данных осуществлялась на ПЭВМ Intel Core 2 Duo. Использовался стандартный пакет программ «SPSS for Windows» (WINDOWS), “Statistika ver. 10.0”. При нормальном распределении для сравнения данных между группами использовался вариационно-статистический метод с использованием t-критерия Стьюдента со статистически значимой границей  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% и 75% - интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей. Если не подтверждалась нормальность распределения, то использовался непараметрический метод с использованием критерия соответствия Пирсона ( $\chi^2$ ). Сравнение количественных показателей проводили с помощью рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Использовался корреляционный анализ с помощью непараметрического критерия Спирмена.

## **2.2 Клиническая характеристика больных.**

Под наблюдением находилось 130 больных (72 женщины и 58 мужчин) с неконтролируемой бронхиальной астмой смешанной формы, средней степени тяжести в возрасте от 30 до 75 лет, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20 в 2012- 2014 годов. Диагноз неконтролируемой бронхиальной астмы смешанной формы (СФБА) устанавливали согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендациям GINA, 2014 года [187].

Критерии включения в исследуемые группы: стационарные больные обоих полов с установленным диагнозом неконтролируемой бронхиальной астмой, средней степени тяжести в течение  $\geq 3$  лет, наличие информированного согласия пациента и разрешение этического комитета, у женщин репродуктивного возраста наличие отрицательного результата анализа мочи на беременность.

Критерии исключения: терапия системными кортикостероидами в течение 6 месяцев до включения в исследование, ОРВИ и клинически значимые обострения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей в течение 3 недель до включения в исследование, декомпенсированные соматические заболевания, обострения хронических заболеваний, отказ больного от динамического наблюдения.

Все больные до включения в исследование получали монотерапию ИГКС в низкой дозе.

Все больные были распределены на 3 группы (рис. 1).

**Первую группу** составили 50 больных (15 мужчин и 35 женщин), которые в комплексной стандартной медикаментозной терапии (МТ) (свободная комбинация формотерол/будесонид).

**Вторую группу** составили 50 больных (30 мужчин и 20 женщин), получавших в комплексной стандартной медикаментозной терапии (МТ) (фиксированная комбинация бекламетазон/формотерол).

**Третью группу** - контрольную составили 30 больных (13 мужчин и 17 женщин), которые получали стандартную медикаментозную терапию (МТ), в состав которой не входили комбинированные ингаляционные препараты.

Всего обследовано 58 мужчин и 72 женщины и в возрасте от 30 до 75 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл.2.



Рис. 1. Распределение больных по группам.

Кроме того, была сформирована группа здоровых лиц (20 человек) из числа студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и добровольцев из сотрудников больницы для определения референтных значений. Главным условием включения в эту группу было отсутствие в анамнезе хронических заболеваний и простудных заболеваний в течение одного года. Средний возраст здоровых лиц составил  $21,5 \pm 2,3$  года. Исследуемые показатели у практически здоровых лиц приводятся в таблицах № 7, 8 в соответствующих разделах.

**Распределение обследованных больных в группах по возрасту**

Группы больных	Возраст больных (годы)					Общее количество Больных
	30-40	41-50	51-60	61-70	71-75	
1-я группа	3	16	17	13	1	50
2-я группа	8	10	22	9	1	50
3-я группа	2	20	5	1	2	30
Общее число больных	13	46	44	23	4	130
% от общего числа больных	10,0	35,4	33,8	17,7	3,1	100,0

Среди обследованных больных, мужчин было 44,6%, женщин 55,4%.  
Лица в возрасте 31-50 лет составили 45,4% (59 человек).

Длительность заболевания у обследуемых групп больных составила от 0 до 20 лет, преимущественно свыше 5 лет (89,0%) (табл. 3). 8 пациентов (6,2%) были больны с детства (с 5-, 8- и 15-летнего возраста). Средняя длительность заболевания составила  $8,5 \pm 1,7$  лет. В первой группе она составила 6,1(4,9;7,3) лет, во второй группе – 10,3(8,6;12,1) года и в третьей группе – 8,1(6,3;9,9) лет.

**Распределение больных СФБА по длительности заболевания (годы)**

Длительность заболевания (годы)	0-5	5-10	10-15	15-23
Всего больных n=130	19	29	39	43

% от общего числа больных	14,6	22,3	30,0	33,1
------------------------------	------	------	------	------

Комплексное клинико-функциональное обследование больных проводилось на 1-3, 12-13 день, через 3, 6 и 12 месяцев. Больные поступали в стационар в основном на 4-7 день от начала обострения (53,8%) (таб. 4). Средняя продолжительность обострений в группах составила 5,5 (4,7; 6,3) дня в первой группе, 5,7 (4,9; 6,5) дня и 5,0 (4,8; 5,2) дня во второй и третьей группах соответственно.

У 58,7% (54 человека) исследуемых больных выявлены следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (стенокардия 1-2 ФК, кардиосклероз атеросклеротический) - 20 человек (15,4%), артериальная гипертензия - 52 человека (40,0%), хронический аллергический ринит вне обострения – 17 человек (13,1%), хронический панкреатит вне обострения – 9 человек (7,0%), хронический гайморит вне обострения – 14 человек (10,8%), острый и хронический отит – 3 человека (2,3%), остеохондроз различных отделов позвоночника – 18 человек (13,8%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки - 7 человек (5,4%), анемия – 3 человека (2,3%) (табл.5).

Больные связывали заболевание БА с наследственностью, аллергическим реакциями, перенесенными инфекциями (ОРЗ, острый и хронический бронхит), пневмонией, проживанием в регионах с суровым холодным и ветряным климатом.

Таблица 4

**Распределение больных СФБА от начала обострения  
до поступления в стационар (в днях)**

Дни болезни от начала обострения до госпитализации	Число госпитализированных больных СФБА	
	Абс. число	%

1-3	34	26,2
4-7	70	53,8
8-11	15	11,5
Свыше 11	11	8,5
Всего	130	100

Анализ анамнестических данных показал, что среди обследованных больных неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести у 60,0% (78 человек) оба родителя или один из них страдали хроническим бронхитом или бронхиальной астмой. Наличие профессиональных и других поллютантов отмечено в анамнезе у 24,6% (32 больных). У 31,5% пациентов (41 больной) в анамнезе отмечены аллергические реакции на медикаменты, в основном на антибактериальные, сульфаниламидные препараты, НПВС, выразившиеся в виде крапивницы, зуда и отека Квинке.

Среди причин, вызвавших обострение заболевания, перенесенные грипп и респираторные инфекции отметили 57 больных (43,8%), контакт с аллергенами - 31 больной (23,8%), 41 больной (31,5%) - причину обострения указать не смогли.

*Таблица 5*

**Частота сопутствующих заболеваний у больных  
бронхиальной астмой (%)**

Сопутствующие заболевания	Больные бронхиальной астмой с сопутствующей патологией	
	Абс. число	%
Ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения I-II ФК)	20	15,4

Артериальная гипертензия	52	40,0
Хронический аллергический ринит вне обострения	17	13,1
Хронический панкреатит вне обострения	9	7,0
Хронический гайморит вне обострения	14	10,8
Остеохондроз позвоночника	18	13,8
Острый и хронический отит	3	2,3
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	7	5,4
Анемия	3	2,3

Все пациенты обследованы в приступный период заболевания, о чем свидетельствовало наличие клинических и лабораторных признаков обострения (табл.6). Состояние всех обследуемых больных при поступлении было средней тяжести.

*Таблица 6*

**Основные клиничко-лабораторные признаки, выявленные  
при обследовании больных СФБА (в %)**

Клинические симптомы	Больные СФБА, n=130	
	Абсолютное число	%
Приступы удушья	130	100,0
Кашель	106	81,5
Одышка	123	94,6
Мокрота	86	66,2
Наличие хрипов	111	85,4

Учащенное дыхание	117	90,0
Тахикардия	76	58,5
Лимфопения	41	31,5
Эозинофилия	85	65,4
Диспротеинемия	89	68,5

Среднее число симптомов за сутки в группах до лечения составило 3,96(3,64;4,3), 3,7(3,4;3,9), 3,9(3,5;4,3) соответственно (рис.2,3).

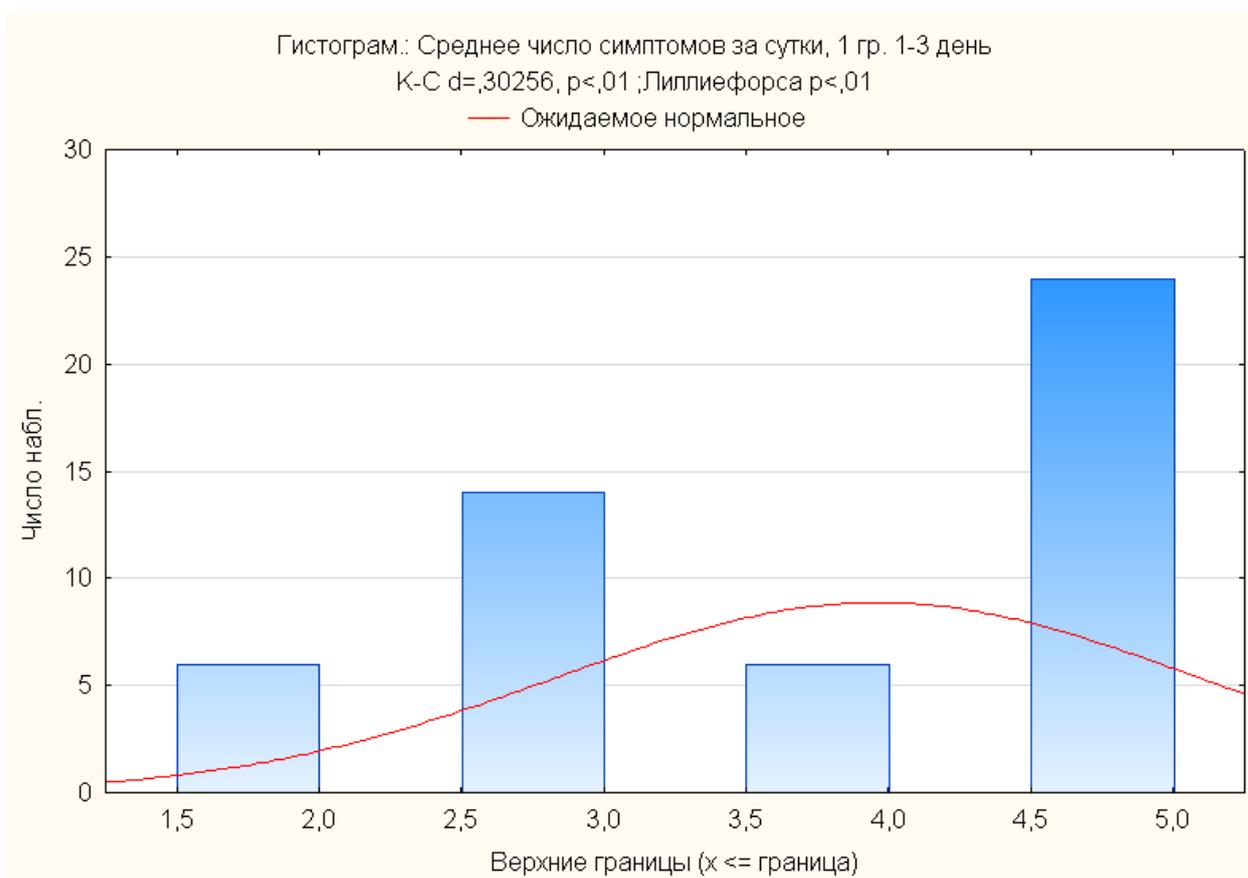


Рис.2 Среднее число симптомов за сутки в 1-3 день наблюдения в 1-й группе

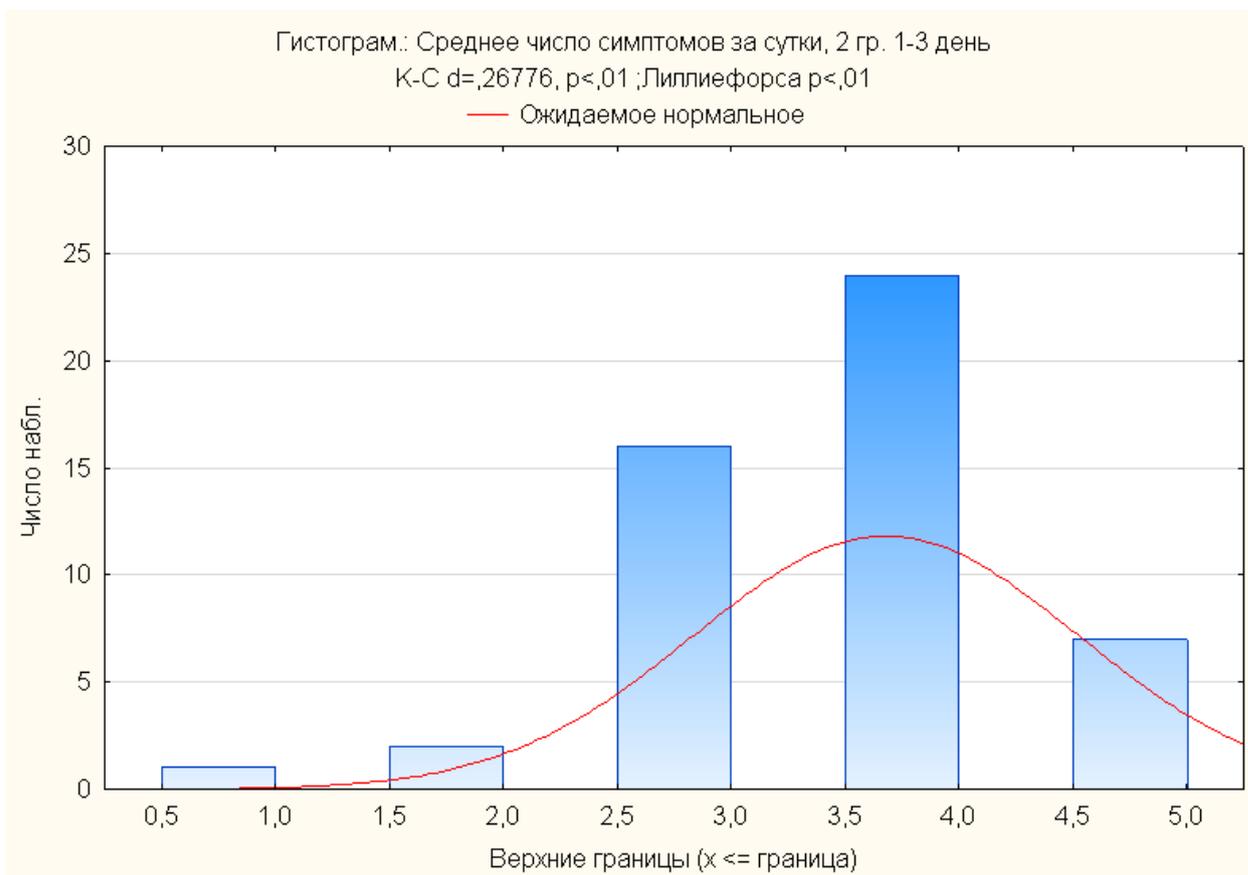


Рис. 3 Среднее число симптомов за сутки в 1-3 день наблюдения во второй группе.

С помощью коэффициента диагностической ценности были выделены достоверно значимые клинические симптомы, лабораторные и функциональные показатели, по динамике которых в последующем и изучалась эффективность проводимой терапии.

Оценка выраженности основных клинических признаков (приступы удушья, одышка, кашель, вязкая мокрота) проводилась с использованием шкалы ВАШ, что представлено на рис.4,5,6,7.

Результаты клинического и биохимического анализа крови у больных СФБА в группах при поступлении представлены в таблице 7, данные которой свидетельствуют о достоверном увеличении в группах наблюдения содержания лейкоцитов, СОЭ. Отмечается эозинофилия в крови и повышение содержания эозинофилов в мокроте (рис.8). Снижено содержание

общего белка, в основном, за счет альбуминов. Отмечено умеренное повышение СРБ в первой и второй группах наблюдения.

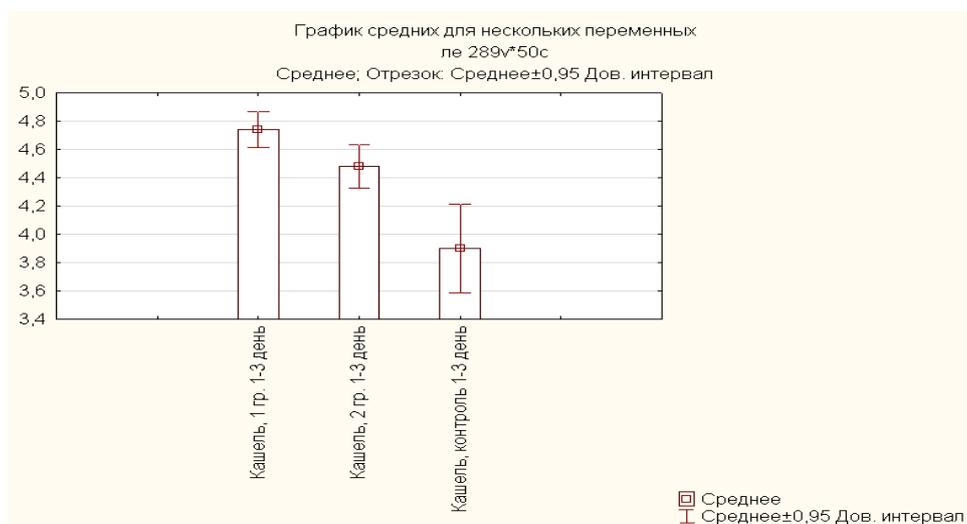


Рис.4 Результаты оценки кашля в группах до лечения (ВАШ)

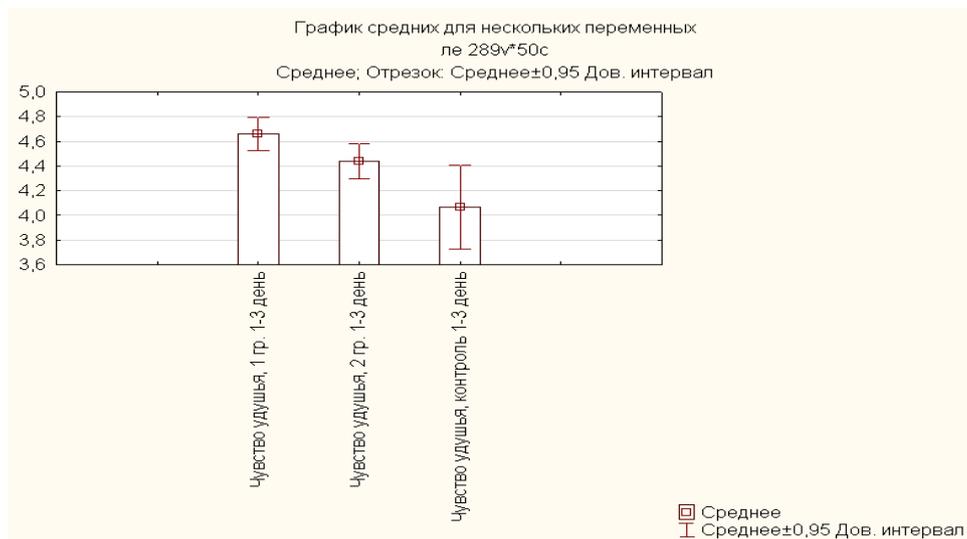


Рис.5 Результаты оценки удушья в группах до лечения (ВАШ)

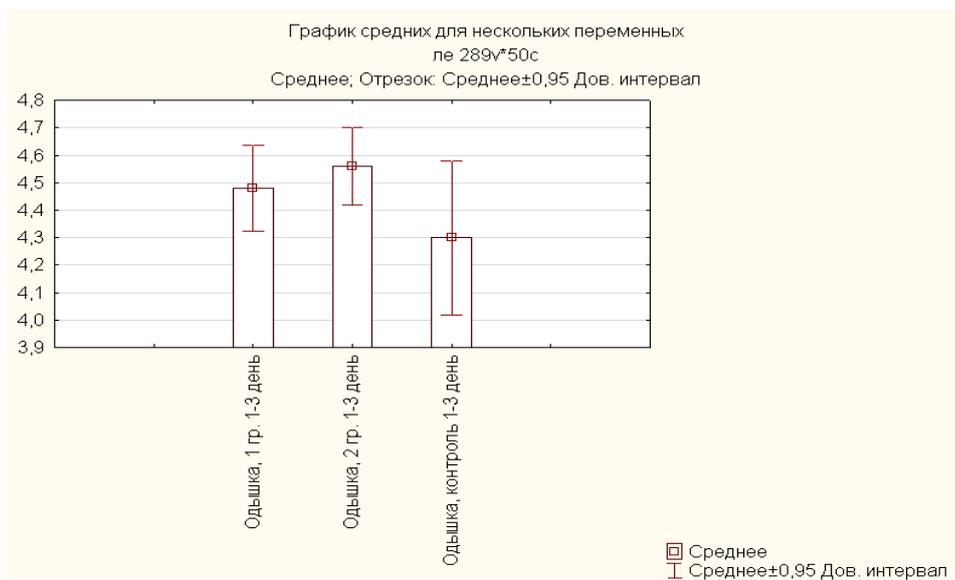


Рис.6 Результаты оценки одышки в группах до лечения (ВАШ)

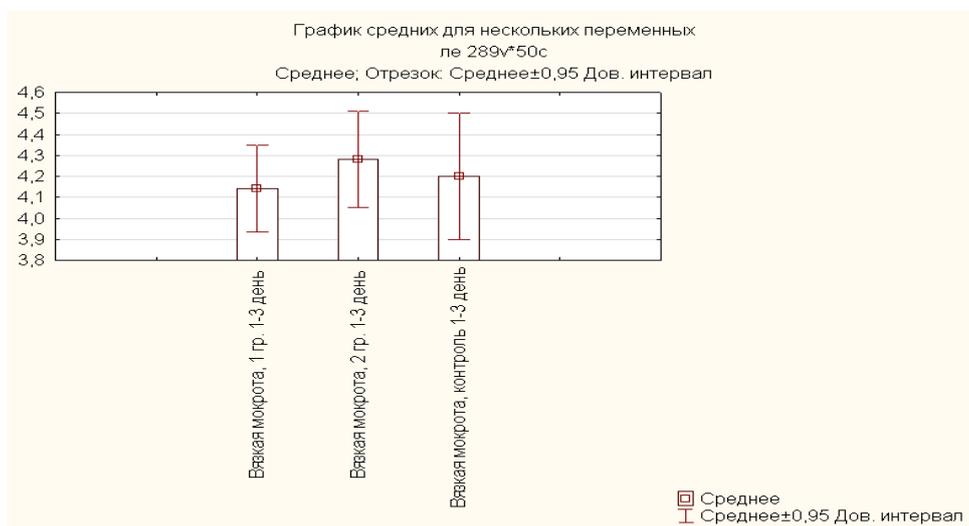


Рис. 7 Результаты оценки вязкости мокроты до лечения (ВАШ)

Таблица 7

**Данные клинического и биохимического анализа крови  
у больных СФБА при поступлении (25%;75%)**

Показатели	Больные СФБ, n=130			Здоровые n=20
	Больные, получавшие формотерол/будес онид n=50	Больные, получавшие формотерол/б еклометазон n=50	Контроль ная группа n=30	

Лейкоциты, 1*10 <sup>9</sup>	20,8 (19,8;21,8)*	19,8 (19,1;20,5) *	21,4 (19,8;22,9) )*	5,7 (5,2;6,3)
Лимфоциты,%	17,8 (16,5;18,4)*	19,7 (18,2;20,4)**	17,2 (16,6;18,4) )**	25,4 (24,8;27,4)
Эозинофилы,%	5,4(5,2;5,7)*	5,4(5,1;5,7)*	5,5(5,1;5,9)*	1,6(0,8;3,1)
СОЭ, мм/ч	26,6 (22,0;28,3)**	27,2 (25,8;28,6)*	19,6 (16,2;22,9) )**	9,8(7,1;11,6)
Общий белок, г/л	60,2 (57,2;68,4)	62,4 (58,4;67,4)*	63,2 (60,2; 70,8)	72,8 (64,8;80,6)
Альбумины, %	30,4 (28,8;34,4)	28,5 (34,6;44,2)	33,5 (31,0;40,2 )	39,5 (36,6;46,8)
У-глобулины, %	29,8 (26,8;32,8)	33,9 (29,6;36,8)*	29,7 (26,4; 34,3)*	26,3 (21,6; 37,6)
СРБ	5,2 (4,8;5,6)*	5,4 (4,8;6,0)	4,8 (4,2;5,6)*	2,1 (1,8;2,7)
Глюкоза крови	5,6 (4,5;6,4)*	4,6 (4,8;6,2)	5,2 (4,8;6,0)	4,2 (3,8;4,5)

*Примечание:*

\*- достоверность отличий от нормальных значений (p<0,05)

\*\* - достоверность отличий от нормальных значений (p<0,01)

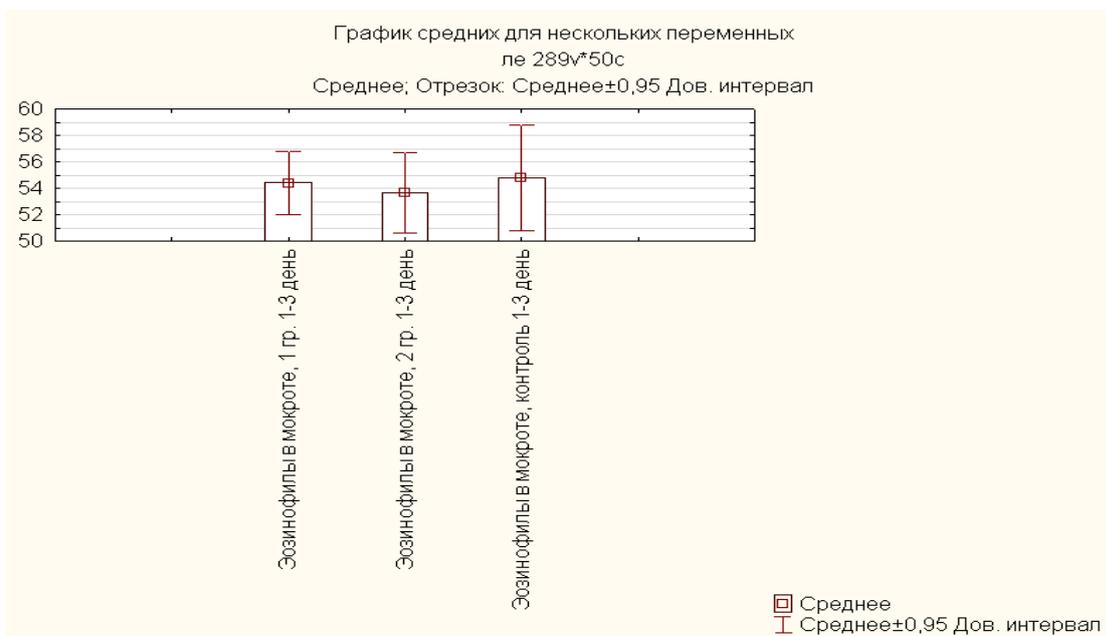


Рис. 8 Содержание эозинофилов в мокроте в группах наблюдения до лечения

Результаты исследования показателей ФВД до лечения представлены в таблице 8 и на рис. 9, 10 и соответствуют средней степени тяжести бронхиальной астмы.

Таблица 8

**Показатели ФВД у больных до начала лечения (%)**

Показатели ФВД (%)	Больные СФБА, n=130			Здоровые n=20
	Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=50	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50	Контрольная группа n=30	
ЖЕЛ	60,54 (59,9;61,2)*	61,26 (60,44;62,07)*	65,9 (62,3;69,7) *	87,2 (77,4;94,5)
ФЖЕЛ	61,0	61,5	68,2	86,3

	(60,4; 61,6)**	(60,8;62,2)**	(64,7;71,8) **	(84,2;88,4)
ОФВ <sub>1</sub>	60,0 (59,6;60,9)**	61,5 (60,8;62,2)**	68,3 (64,7;71,8) **	88,8 (80,2;92,4)
ПСВ	51,3 (50,3;52,3)**	52,6 (51,2;53,9)**	51,3 (49,9;52,7) **	86,4 (81,2;90,4)
МОС <sub>50</sub>	55,0 (53,8;62,2)**	55,6 (54,3;56,9)**	39,5 (35,4;43,6) **	86,6 (78,2;94,4)

*Примечание:*

\*- достоверность отличий от нормальных значений ( $p < 0,05$ )

\*\* - достоверность отличий от нормальных значений ( $p < 0,01$ )



Рис.9. Значения ПСВ у больных в группах до лечения

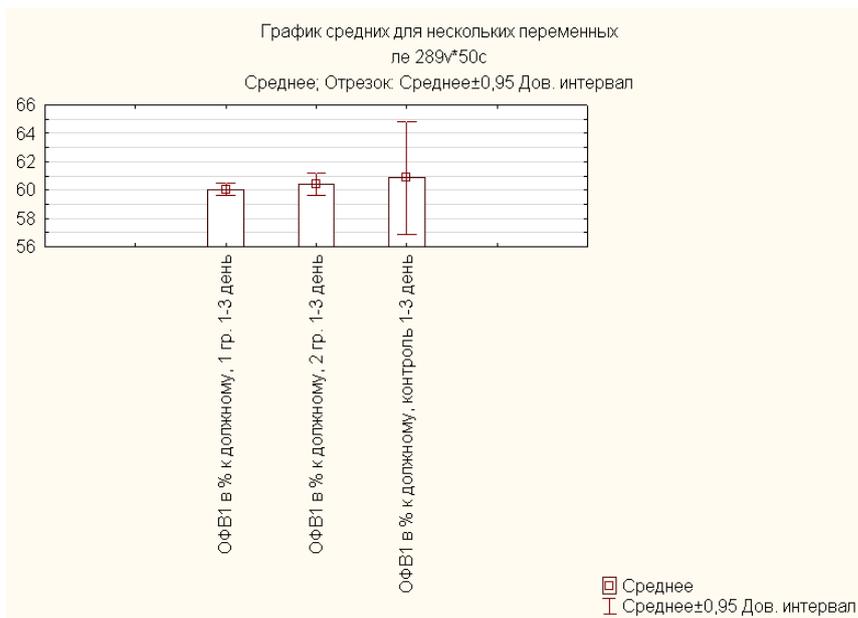


Рис.10 Значения ОФВ<sub>1</sub> у больных в группах до лечения

### 2.3. Методы лечения.

Наблюдаемые группы больных не различались по тяжести бронхиальной астмы и объёму терапии.

Медикаментозное лечение, проводимое во всех исследуемых группах, включало:

бронхолитики из группы  $\beta_2$  - агонистов короткого действия (беротек (ингаляционная доза 100 мкг, разовая доза 2 ингаляции), - для купирования приступов удушья, но не более 6 раз в сутки;

$\beta_2$  - агонисты длительного действия (формотерол) 12мкг/доза, 1 ингаляция/2 раза в сутки) для профилактики бронхоспазма;

ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид) в дозе 800-1500 мкг/сут в 2-3 приема;

глюкокортикостероиды системного действия (внутривенно преднизолон 30-60 мг) коротким курсом (3-5 дней);

продолжительные теофиллины (теопэк 0,3г/2 раза/сут);

Больные первой группы получали формотерол и будесонид в свободной комбинации, набор капсул с порошком для ингаляций в дозе 12 мкг+200 мкг в одной капсуле с устройством для ингаляций (аэролайзер) по 2 дозы 2 раза в день.

Больные второй группы (50 больных) СФБА (50 пациентов неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести) в базисной терапии получали беклометазон дипропионат и формотерол в фиксированной комбинации, аэрозоль, для ингаляций дозированный 100 мкг+6 мкг по 2 дозы 2 раза в день.

Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объём базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля бронхиальной астмы.

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После этого каждый пациент показывал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. В качестве критериев качества ингаляции использовались критические ошибки, допускаемые при использовании ингаляторов, а именно: удалять защитный колпачок; вставлять капсулу; прокалывать капсулу; держать ингалятор вертикально доньшком вверх; производить полный выдох перед активацией ингалятора; размещать загубник между губами; выполнять активацию ингалятора, сделав максимально глубокий вдох; задерживать дыхание на 10 сек. на высоте вдоха.

Во время исследования по 4-х бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие побочных эффектов, и удобство применения исследуемых препаратов. Результаты оценки на 1-3 день представлены на рис.11,12,13.

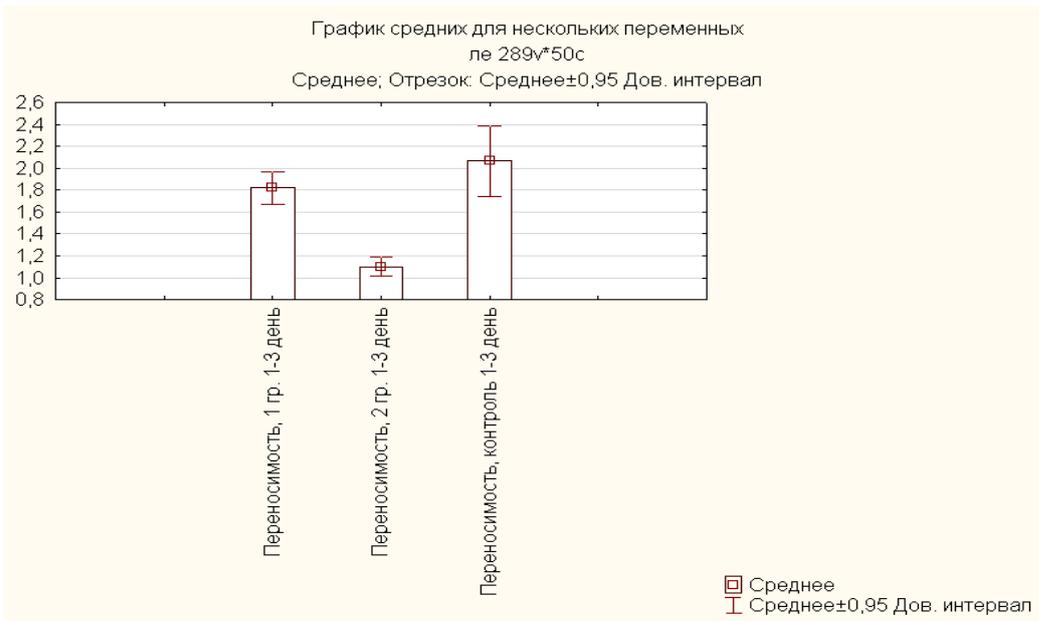


Рис. 11 Переносимость препаратов больными в группах на 1-3-день

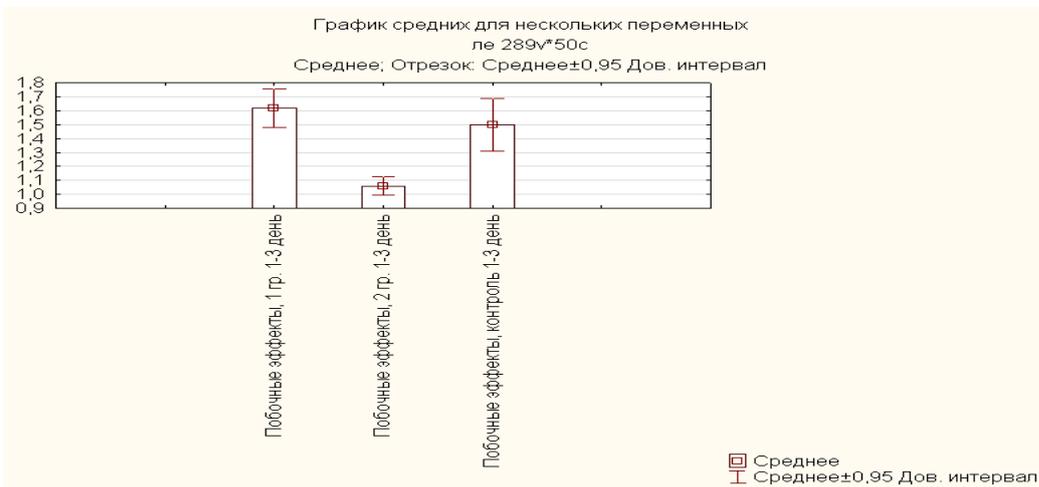


Рис.12 Побочные эффекты при приеме препаратов у больных в группах на 1-3- день



Рис.13 Удобство применения препаратов больными в группах на 1-3 день

Таким образом, эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике выраженности основных клинических признаков заболеваний (удушье, одышка, кашель, вязкая мокрота) и среднему числу симптомов в сутки, данным лабораторных (содержание лейкоцитов в крови, эозинофилов в крови и мокроте, СОЭ), функциональных исследований (показателей ФВД и пикфлоуметрии), потребности в препаратах скорой помощи в сутки, изменению основных характеристик препаратов с учетом экономической обоснованности их применения и наличия ответа на стимуляцию адренокортикотропным гормоном в отдаленном периоде наблюдения. Кроме того, была проведена оценка контроля над бронхиальной астмой по данным теста контроля над астмой (Asthma Control test – АСТ).

## **ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.**

### **3.1 Сравнительная характеристика влияния различных видов терапии на клиническое течение бронхиальной астмы.**

Сравнительная эффективность применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении больных бронхиальной астмой проводилась в 3 группах больных, общая клинико-функциональная характеристика которых представлена в табл. 1-8.

Динамика клинических признаков в изучаемых группах больных СФБА средней степени тяжести при применении разных видов терапии представлена в таблице 9.

Из всех изучаемых клинических показателей достоверные различия на 12-13 день исследования удалось получить по таким показателям, как кашель, удушье и одышка. Динамика по ВАШ в группе больных, получавших формотерол/бекламетазон, составила для кашля 2,2 балла ( $p=0,096$ ) и это было на 0,8 балла меньше, чем в группе больных, получавших формотерол/будесонид ( $p=0,05$ ) и на 0,7 балла меньше, чем в группе контроля ( $p=0,002$ ).

Динамика удушья и одышки также была достоверно выше в группе больных, получавших формотерол/бекламетазон и составила 1,2 балла ( $p=0,003$ ) для удушья и 1,3 балла ( $p=0,005$ ) для одышки (рис. 14, 15).

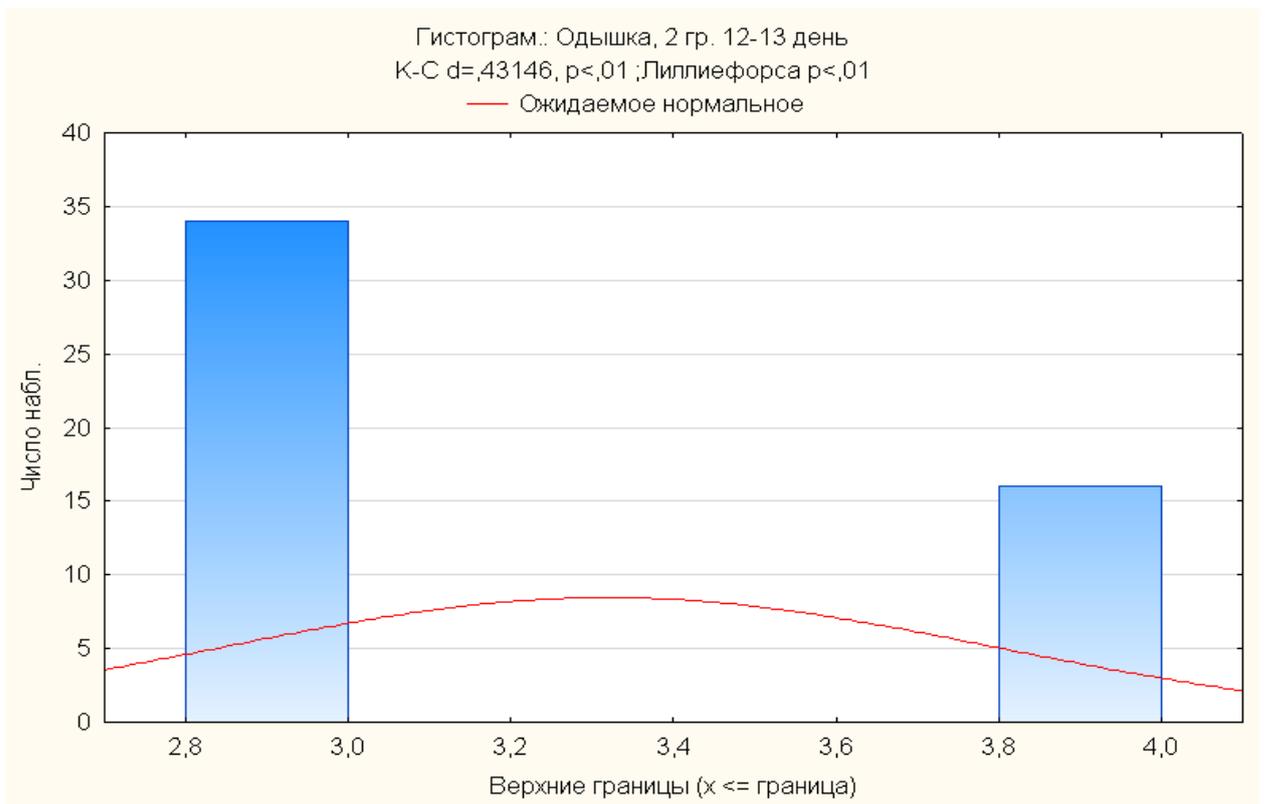


Рис. 14 Динамика одышки на 12-13 день во 2-й группе

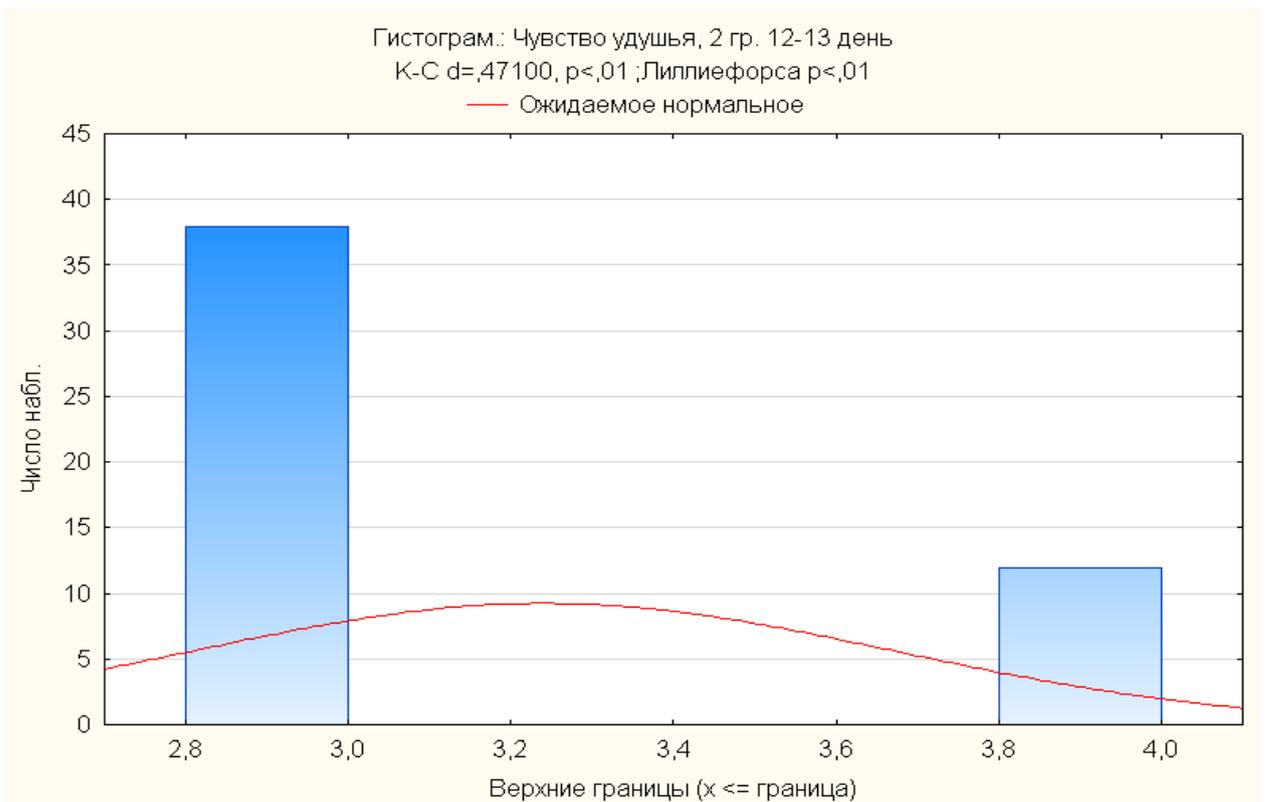


Рис. 15 Динамика удушья на 12-13 день во 2-й группе

На фоне вышеперечисленных данных достоверных изменений отмечено также уменьшение количества мокроты и заложенности в груди, но эти изменения были недостоверны во всех группах ( $p < 0,1$ ).

Содержание лейкоцитов в первой группе уменьшилось до  $18,42(18,05;18,78) \cdot 10^9/\text{л}$ , во второй группе снижение было до  $16,14(15,89;16,39)$ , в контрольной группе до  $20,03(19,02;21,05)$  и было недостоверным во всех группах ( $p=0,181$ ;  $p=0,627$ ;  $p=0,32$  соответственно). Достоверных изменений достигли значения СОЭ во всех группах – на  $8,42$  мм в час в первой группе ( $p=0,095$ );  $14,2$  мм в час – во второй группе ( $p=0,023$ ) и на  $4,2$  мм в час ( $p=0,081$ ) в контрольной группе.

Таблица 9

**Динамика клинических показателей в исследуемых группах больных**

Показатель(баллы) /сроки(дни)/р*		Больные БА, n=130			P
		Больные, получавшие формотерол/будесонид n=50	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50	Контрольная группа n=30	
Мокрота	1-3	4,1(3,9;4,3)	4,2(4,1;4,5)	4,2(3,9;4,5)	P1=1,0 P2=0,0
	12-13	2,8(2,7;3,0)	2,1(1,9;2,3)	3,4(3,1;3,7)	23 P3=0,0
	P*	1,0	1,0	1,0	04
Кашель	1-3	4,7(4,6;4,9)	4,9(4,3;4,6)	3,9(3,6;4,2)	P1=0,0 5
	12-13	3,5(3,4;3,7)	2,7(2,6;2,9)	3,4(3,2;3,7)	P2=1,0 P3=0,0
	P*	1,0	0,096	1,0	02

Заложен-ность в груди	1-3	4,6(4,4;4,7)	4,6(4,4;4,7)	3,5(3,3;3,7)	P1=1,0 P2=1,0
	12-13	3,8(3,7;3,9)	3,2(3,1;3,3)	3,1(2,9;3,2)	P3=1,0
	P*	1,0	1,0	0,607	
Удушье	1-3	4,7(4,5;4,8)	4,4(4,3;4,6)	4,1(3,7;4,4)	P1=0,005
	12-13	3,7(3,5;3,8)	3,2(3,1;3,3)	3,6(3,3;3,9)	P2=1,0 P3=0,0
	P*	1,0	0,0034	1,0	03
Одышка	1-3	4,5(4,3;4,6)	4,6(4,4;4,7)	4,3(4,0;4,6)	P1=0,02
	12-13	3,7(3,7;3,9)	3,3(3,2;3,5)	3,8(3,5;4,0)	P2=1,0 P3=0,0
	P*	1,0	0,005	0,325	04

*Примечание:* p1 – достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

p2- достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

p3 - достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

p\*- достоверность различий показателей в группах на 1-3 и 12-13 день наблюдения

Содержание эозинофилов в мокроте у больных в исследуемых группах к 12-13 дню наблюдения уменьшилось соответственно на 23,62%, 40,55%, 21,0%, но было недостоверным ( $p < 0,1$ ).

### **3.2. Сравнительная характеристика влияния различных видов терапии на показатели ФВД**

Во всех группах больных при исследовании ФВД на 1-3 день регистрировались изменения бронхиальной проходимости, соответствующие средней степени тяжести бронхиальной астмы. К 12-13 дню исследования отмечены статистически значимые различия таких показателей, как  $ОФВ_1$ , ПСВ,  $МОС_{50}$ .

Положительная динамика изучаемых показателей на фоне нормализации основных клинико-лабораторных признаков обострения заболевания наблюдалась во всех изучаемых группах на фоне различных видов глюкокортикоидной терапии, но более значимые изменения зарегистрированы в группе больных, получавших формотерол/беклометазон (таблица 10).

Динамика  $ОФВ_1$  в группе больных, принимающих фиксированную комбинацию глюкокортикоидов (формотерол / беклометазон) составила 8,1% к 12-13 дню ( $p=0,0275$ ) и это было достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 5,1% ( $p=0,002$ ) и на 3,2% по сравнению с группой принимающих свободную комбинацию глюкокортикоидов (формотерол / будесонид), хотя и сравнение было недостоверным ( $p=1,0$ ) (рис.16,17).

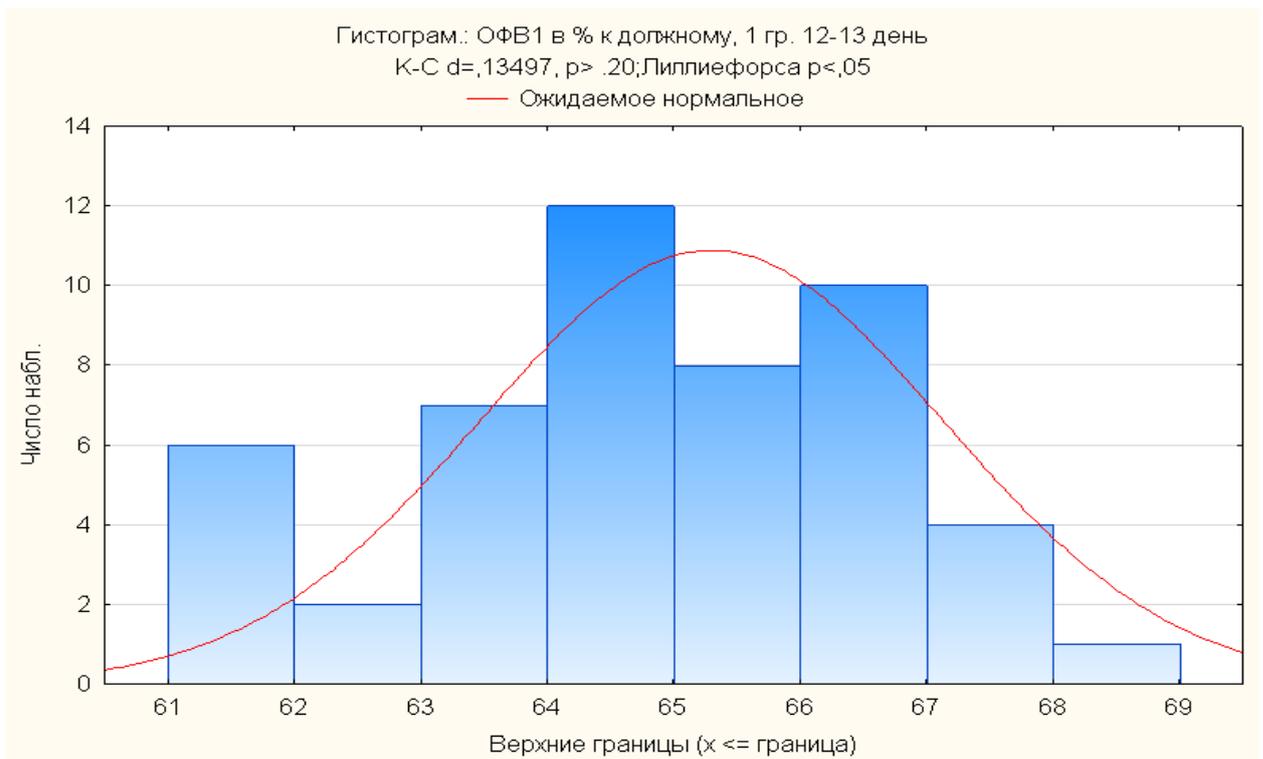


Рис. 16 Динамика ОФВ<sub>1</sub> на 12-13 день в первой группе

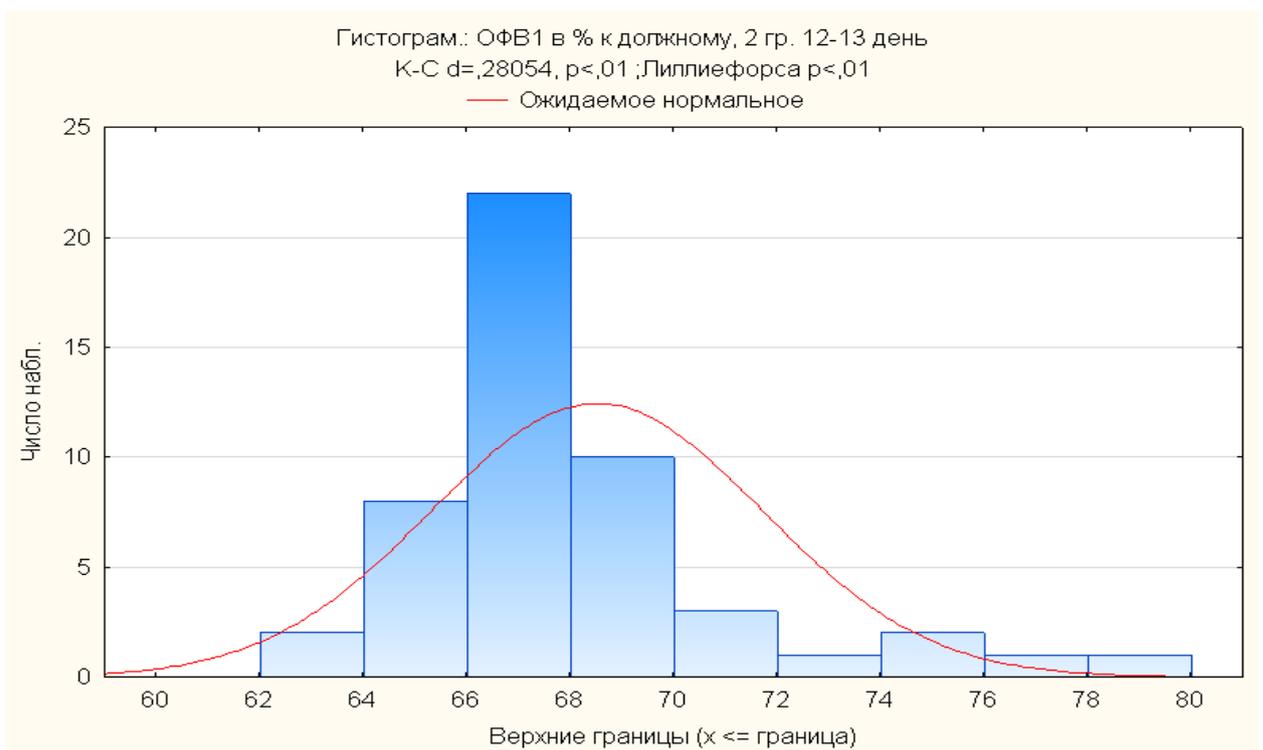


Рис. 17 Динамика ОФВ<sub>1</sub> на 12-13 день во второй группе

На 8,7% увеличилось значение ПСВ в группе на фоне приема формотерол / беклометазон ( $p=0,088$ ), что было на 3,9% выше, чем в группе больных, получавших формотерол/будесонид, где динамика ПСВ составила

6,1% ( $p=0,4$ ), и на 8,3% выше, чем в контрольной группе, где динамика к концу лечения была 1,75 ( $p=0,21$ ) (рис.18,19).

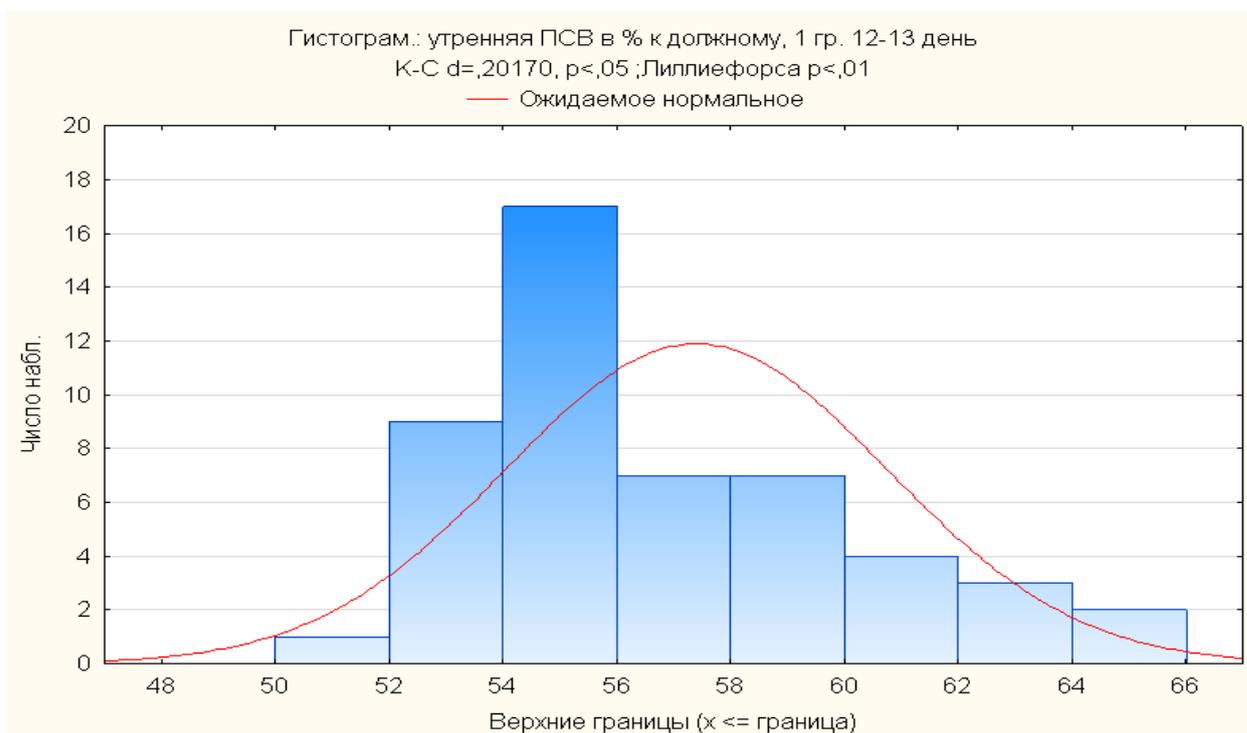


Рис.18 Динамика ПСВ на 12-13 день в первой группе

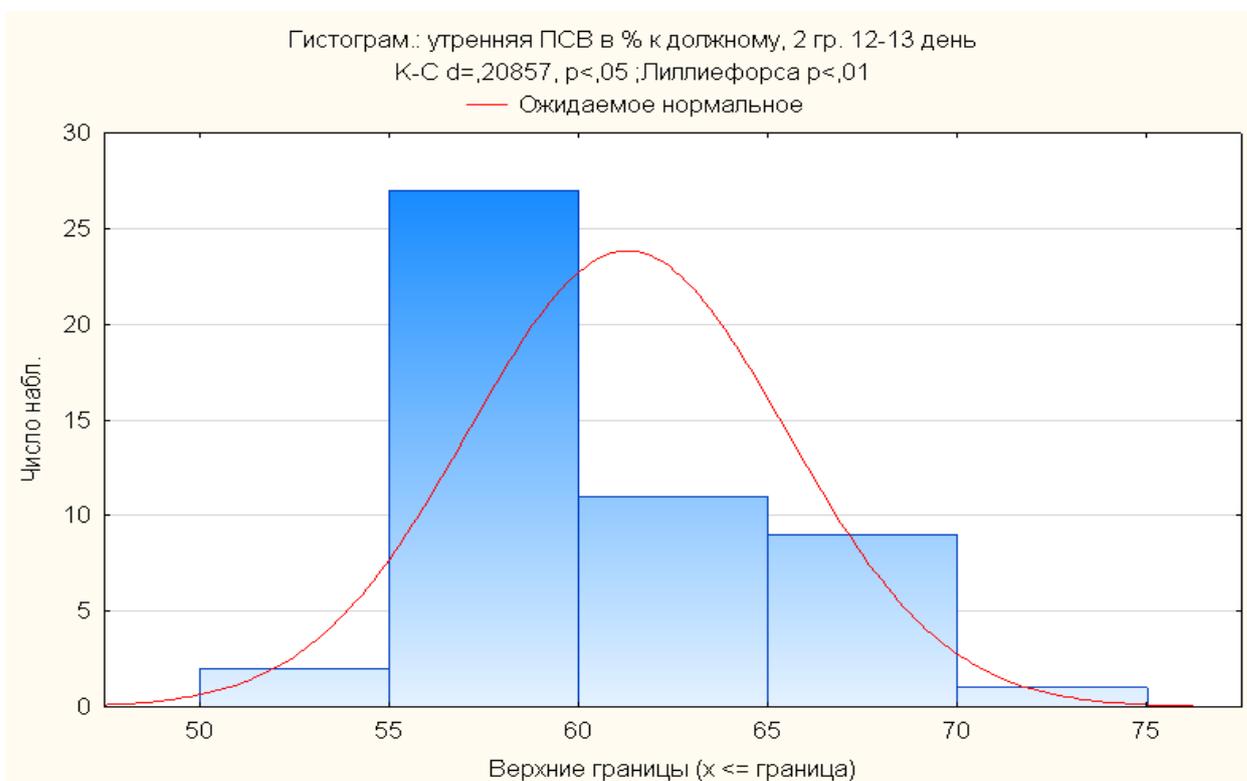


Рис. 19 Динамика ПСВ на 12-13 день во второй группе

## Динамика показателей ФВД в исследуемых группах больных

Показатель(%) /сроки(дни)/ р*		Больные БА, n=130			Р
		Больные, получавшие формотерол/будес онид, n=50	Больные, получавшие формотерол/бекломе тазон n=50	Контроль ная группа n=30	
ЖЕЛ	1-3	60,5 (59,9;61,2)	61,3 (60,4;62,1)	66,0 (62,3;69,7)	P1=0,0 01
	12-13	64,9 (64,2;65,7)	69,0 (68,0;70,0)	68,7 (64,8;72,7)	P2=0,0 23
	P*	1,0	0,4814	0,3895	P3=1,0
ФЖЕЛ	1-3	61,1 (60,4;61,6)	61,5 (60,8;62,2)	68,3 (64,7;71,8)	P1=0,0 5
	12-13	67,1 (66,3;68,0)	70,7 (69,7;71,6)	71,4 (67,9;74,8)	P2=0,0 31
	P*	1,0	0,4186	0,8251	P3=1,0
ОФВ1	1-3	60,0 (59,6;60,5)	60,4 (59,7;61,2)	59,5 (58,4;62,3)	P1=1,0 P2=1,0
	12-13	65,3 (64,8;65,8)	68,5 (67,6;69,4)	63,4 (61,8;66,2)	P3=0,0 02
	P*	1,0	0,0275	0,403	

ПСВ	1-3	51,3 (50,3;52,3)	52,6 (51,2;54,0)	51,3 (49,9;52,7)	P1=0,0 5
	12-13	57,4 (56,4;58,5)	61,3 (60,1;62,5)	53,0 (51,7;54,3)	P2=1,0 P3=0,0 1
	P*	0,411	0,880	0,2188	
МОС50	1-3	55,0 (53,8;56,2)	55,6 (54,3;57,0)	39,5 (35,4;43,6)	P1=0,0 5
	12-13	59,6 (58,5;60,6)	63,0 (61,8;64,4)	44,3 (40,4;48,2)	P2=0,0 23 P3=0,0
	P*	0,0017	0,008	0,324	12

*Примечание:* р1 – достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

р2- достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

р3 - достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

р\*- достоверность различий показателей в группах на 1-3 и 12-13 день наблюдения

Значения МОС<sub>50</sub> достигли достоверно значимых значений в 1 и 2 группах и составили 59,6(58,5;60,6)% и 63,0(61,8;64,4)% (р=0,008), что было выше, чем в группе контроля на 15,3% (р=0,023) и на 18,7% (р=0,012) соответственно (рис.20).

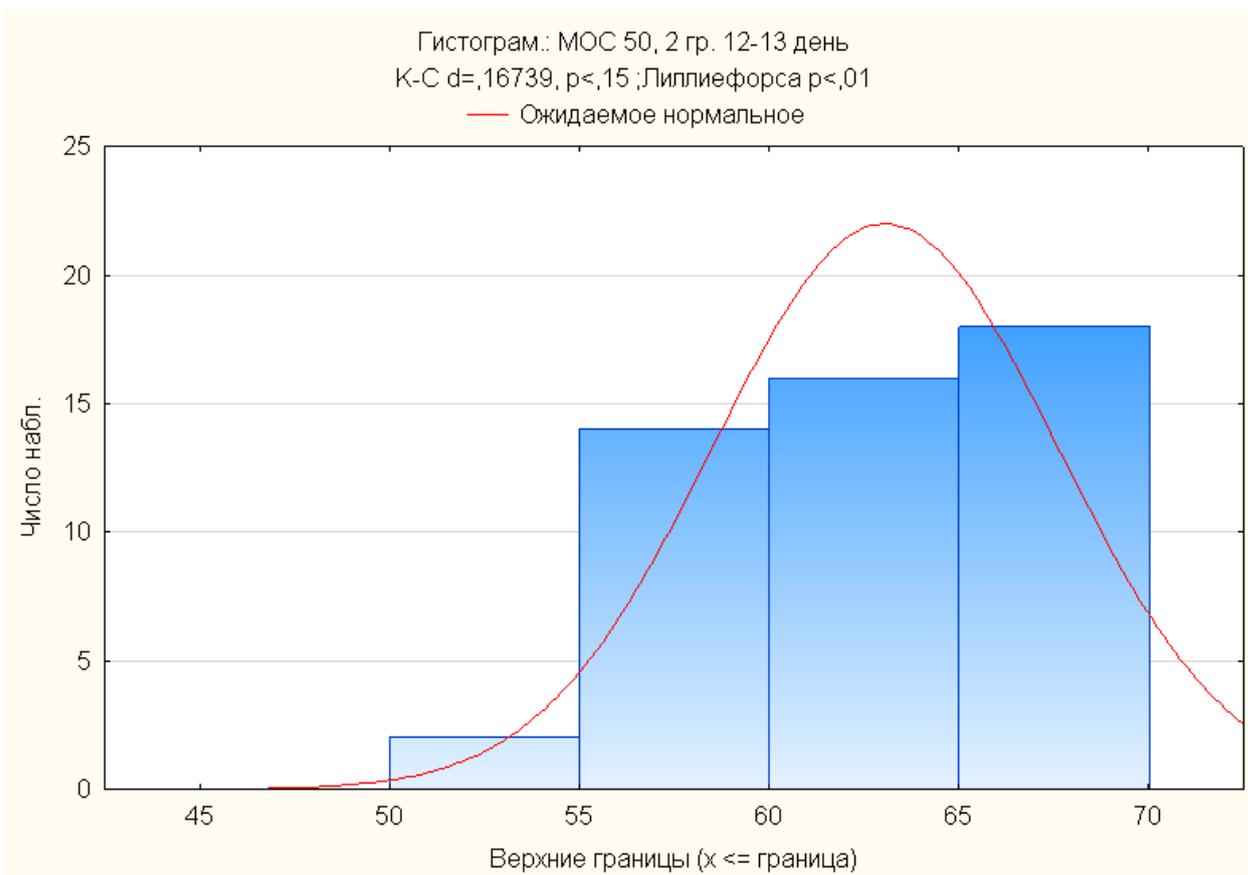


Рис.20 Динамика МОС<sub>50</sub> на 12-13 день во второй группе

### 3.3. Результаты АСТ-теста в группах больных, получавших различные виды глюкокортикоидной терапии

На момент поступления все обследуемые больные имели неконтролируемую бронхиальную астму, несмотря на проводимую постоянную терапию. Пациенты сообщили, что в течение последних 4-х недель перед госпитализацией у них отмечалась: частые приступы удушья, возникающие более 2-х раз в неделю, одышка, свистящие хрипы, усиливающийся кашель, ограничение активности и увеличение дозы принимаемых препаратов неотложной помощи, что и свидетельствовало о неконтролируемом течении заболевания.

Для численной оценки контроля БА мы использовали тест по контролю астмы (АСТ-тест), по результатам которого ни у одного пациента полный контроль, к моменту госпитализации достигнут, не был (табл. 11).

**Уровень контроля БА по результатам АСТ-теста  
на момент госпитализации**

Форма контроля БА	Уровень контроля	Больные БА, n=130	
		Абс.число	%
По результатам АСТ-теста	БА полностью контролируется	0	0
	БА не полностью контролируется	0	3,1
	Контроль БА отсутствует	130	100,0
По мнению пациента (5 вопрос АСТ-теста)	Совсем не удавалось контролировать	100	76,9
	Плохо удавалось контролировать	22	16,9
	В некоторой степени удавалось контролировать	7	5,4
	Хорошо удавалось контролировать	1	0,7
	Полностью удавалось контролировать	0	0

Однако, по данным самооценки, неполный контроль заболевания отметили у себя 23,1% больных, отсутствие контроля – 76,9% больных. О полном контроле заболевания в течение последних 4-х недель сообщили 0,7% больных.

Оптимизация терапии и назначение препарата фиксированная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола, показала позитивные изменения контроля над заболеванием в течение периода наблюдения (через 3, 6, 12 месяцев) по результатам АСТ-теста (табл. 12).

## Динамика показателей контроля БА (по результатам АСТ-теста)

Показатель, n/%	Больные БА, n=130								
	Больные, получавшие формотерол/будесо нид, n=50			Больные, получавшие формотерол/бекломет азон, n=50			Контрольная группа n=30		
	Исх.	3мес.	6мес.	Исх.	3мес.	6мес.	Исх.	3мес.	6мес.
Неконтролируемая БА	50/ 100	11/ 22,0	4/ 8,0	50/ 100	5/ 10,0	0/0	30/ 100	9/ 31,0	4/ 13,0
Частично контролируемая БА	0/0	17/ 34,0	16/ 32,0	0/0	12/ 24,0	10/ 20,0	0/0	14/ 46,0	18/ 60,0
Контролируемая БА	0/0	22/ 44,0	30/ 60,0	0/0	33/ 66,0	40/ 80,0	0/0	7/ 23,0	8/ 27,0

Через 3 месяца наблюдения, у больных, принимавших формотерол/беклометазон, уровень полного контроля над заболеванием удалось достичь у 66,0% (33 больных), частичного – у 24,0% (12 больных), не удалось достичь контроля – у 10,0% (5 больных) БА.

В группах сравнения, больных, принимавших формотерол/будесонид и в контрольной группе, полного контроля удалось достичь у 44,0% (22 больных) и 23,0% (7 больных) соответственно, частичного контроля – у 34,0% (17 больных) и 46,0% (14 больных) и не удалось достичь контроля – у 22,0 (11 больных) и 31,0% (9 больных) соответственно в группах.

Положительная динамика уровня контроля отмечена и к 6 месяцам. В группе больных, принимавших фиксированную комбинацию (формотерол /

беклометазон) 40 больных (80,0%) достигли полного контроля над заболеванием, тогда как в сравниваемых группах их было 30 (60,0%) и 8 больных (27,0%) соответственно. Частичного контроля у больных, принимавших формотерол / беклометазон, удалось добиться у 10 больных (20,0%), а в сравниваемых группах – у 16 больных (32,0%) и у 18 больных (60,0%) соответственно.

В группе больных, принимавших формотерол / беклометазон, не было больных, которые не достигли контроля заболевания, а в группе больных, принимавших формотерол / будесонид, не удалось достичь контроля у 4 больных (8,0%), в группе контроля их было 13,0% (4 больных).

Через 12 месяцев наблюдения в основной группе (больные, принимавшие формотерол / беклометазон) процент больных, достигших полного контроля, уменьшился до 60,0% (30 больных) и увеличился процент больных с частичным контролем заболевания до 24,0% (12 больных). 3 больных (6,0%) не достигли контроля заболевания. В группах сравнения также стало больше больных, не достигших контроля заболевания – 7 (14,0%) и 5 (16,7%) больных соответственно и достигших частичного контроля – 19 (38,0%) и 19 (63,3%) больных.

На фоне изменения степени контроля в наблюдаемых группах у части больных БА средней степени тяжести были изменены начальные дозы фиксированной комбинации ИГКС (формотерол / беклометазон) и проведен анализ эффективности их применения. У 42% больных (14 человек), достигших полного контроля, получавших формотерол / беклометазон в начальной суточной дозе 400/24мкг через 3 месяца доза была снижена до 200/12мкг/сут. При этом, у них наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических признаков (одышка, удушье, наличие мокроты, кашель), функциональных показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПСВ, МОС<sub>50</sub>). И через 6 месяцев на этой дозе удалось сохранить полный контроль у 10 больных этой группы, а у 4-х – частичный контроль. Кроме того, полный

контроль через 6 месяцев был достигнут и у 30 больных, получавших исходно формотерол / беклометазон в дозе 400/24мкг/сут. и 15 больных также были переведены на уменьшенную в 2 раза от исходной дозы на фоне отсутствия ухудшения клинико-функциональных показателей, достоверно меньшего числа симптомов в сутки и эта тенденция сохранилась до 12 месяцев. Через 12 месяцев сохранили полный контроль 30 больных из группы, принимавших формотерол/бекламетазон. При этом большинство больных остались на уменьшенной вдвое дозе препарата – 19 больных, остальные вернулись на начальную суточную дозу – 400/24мкг.

Анализ среднего балла по результатам АСТ-теста показал его достоверную положительную динамику через 3 месяца во всех группах, более выраженную в группе больных, получавших фиксированную комбинацию – формотерол/беклометазон на 7,7 балла ( $p < 0,05$ ), по сравнению с другими группами, где увеличение было на 3,2 балла ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе и на 3,0 балла ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе (таблица 13).

Максимальное увеличение среднего балла отмечено через 6 месяцев в группе 2, где был достигнут контроль (средний балл 21,5 ( $p < 0,001$ ), и это было достоверно больше на 3,7 балла ( $p = 0,000$ ), чем в 1-й группе, где больные принимали формотерол/будесонид и контроль не был достигнут – 17,8 балла ( $< 0,001$ ) и на 9,2 балла ( $p = 0,004$ ) больше, чем в контрольной группе, где так же не был достигнут, контроль – 12,3 балла ( $< 0,05$ ).

Через 12 месяцев во всех группах отмечено достоверное снижение среднего балла до 16,5 балла ( $< 0,05$ ), 19,8 балла ( $p < 0,001$ ), 14,5 балла ( $p < 0,05$ ) соответственно в группах.

## Результаты АСТ-теста у больных БА (баллы; 25%;75%)

Показатель/сроки		Больные БА, n=130			P
		Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=50	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50	Контрольная группа n=30	
АСТ-тест	Исходно	7,2 (6,4;7,8)	7,0 (6,5;7,6)	7,2 (6,6;7,8)	p <sub>1</sub> =0,1  p <sub>2</sub> =0,1  p <sub>3</sub> =0,1
	3 мес.	10,4 (8,3;12,2)*	14,7 (12,7;15,4)*	10,2 (7,5;11,8)*	p <sub>1</sub> =0,001  p <sub>2</sub> =0,1 p <sub>3</sub> =0,005
	6 мес.	17,8 (16,5;18,4)**	21,5 (19,0;22,0)**	12,3 (8,1;13,8) *	p <sub>1</sub> =0,000  p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>3</sub> =0,004
	12 мес.	16,5 (14,5;17,4)*	19,8 (18,1;21,4)**	14,5 (12,1;15)*	p <sub>1</sub> =0,000

					$p_2=0,1$ $p_3=0,0$ 00
--	--	--	--	--	------------------------------

*Примечание:*  $p_1$  – достоверность различий показателей между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

$p_2$ - достоверность различий показателей между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

$p_3$  - достоверность различий показателей между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

$p^*$  ( $p < 0,05$ ) - достоверность различий показателей в группах исходно и в разные сроки наблюдения

$p^{**}$  ( $p < 0,001$ ) - достоверность различий показателей в группах исходно и в разные сроки наблюдения

### **3.4. Изучение влияния различных видов терапии у больных БА средней степени тяжести на характеристики исследуемых препаратов.**

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства. После чего каждый пациент показал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. Во время исследования по 4-х бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие

побочных эффектов и удобство применения исследуемых препаратов (от «0» до «4»). Результаты исследования представлены в таблице №14.

Таблица 14

**Сравнительная динамика переносимости изучаемых препаратов  
в исследуемых группах больных**

Показатель(баллы) /сроки(дни)/р*		Больные БА, n=130			P
		Больные, получавшие формотерол/б удесонид, n=50	Больные, получавшие формотерол/бе клометазон, n=50	Контроль ная группа n=30	
Переноси мость	1-3	1,82(1,67;1,96)	1,1(1,0;1,2)	2,07(1,74; 2,4)	P1=0,0 5
	12-13	1,68(1,55;3,9)	1,08(1,0;1,15)	1,83(1,61; 2,1)	P2=1,0 P3=0,0 5
	P*	1,0	0,05	1,0	5
Побочные эффекты	1-3	1,62(1,48;1,75)	1,06(0,9;1,13)	1,5(1,3;1, 69)	P1=0,0 5
	12-13	1,42(1,32;1,81)	1,06(0,99;1,12)	1,56(1,38; 1,7)	P2=0,0 5
	P*	1,0	0,0	1,0	P3=0,0 02
Удобство применен ия	1-3	1,88(1,74;2,01)	1,06(0,99;1,13)	1,5(1,28;1 ,71)	P1=0,0 5
	12-13	1,26(1,18;1,28)	0,82(0,66;0,97)	1,63(1,38; 1,9)	P2=0,0 5
	P*	0,0037	0,05	1,0	P3=0,0 02

*Примечание:* p1 – достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

p2- достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

p3 - достоверность различий показателей на 12-13 день между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

p\*- достоверность различий показателей в группах на 1-3 и 12-13 день наблюдения

Результаты лечения показали хорошую переносимость применяемых лекарственных препаратов к 12-13 дню лечения, достоверно более выраженную при применении фиксированной комбинации (формотерол/беклометазон) – на 0,6 балла по сравнению с применением свободной комбинации (формотерол/будесонид) ( $p=0,05$ ) и на 0,75 балла по сравнению с группой контроля ( $p=0,05$ ). Больные, принимавшие фиксированную комбинацию отметили достоверно более низкое число побочных эффектов и удобство применения препарата ( $p1=0,05$ ) (рис.21,22).

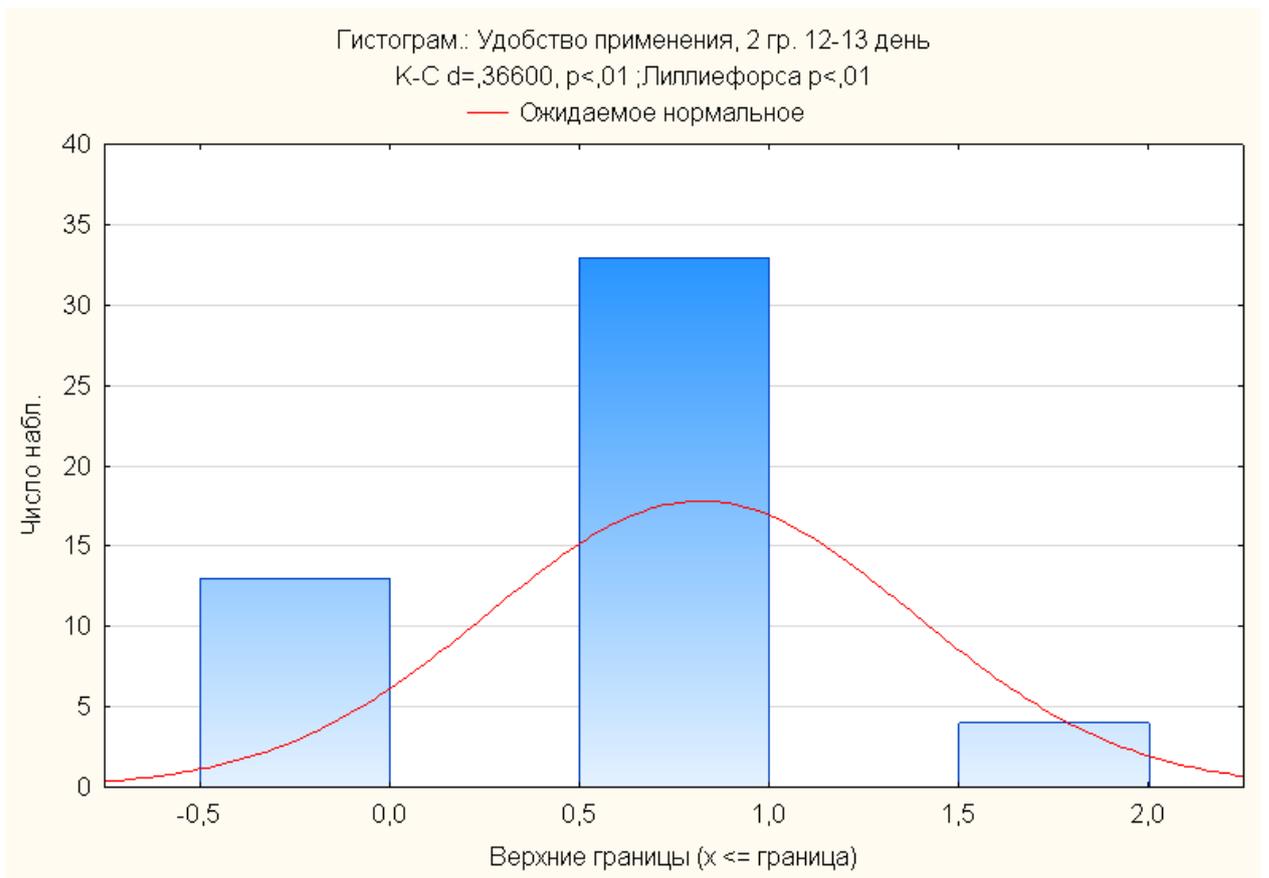


Рис. 21 Оценка удобства применения на 12-13 день во второй группе

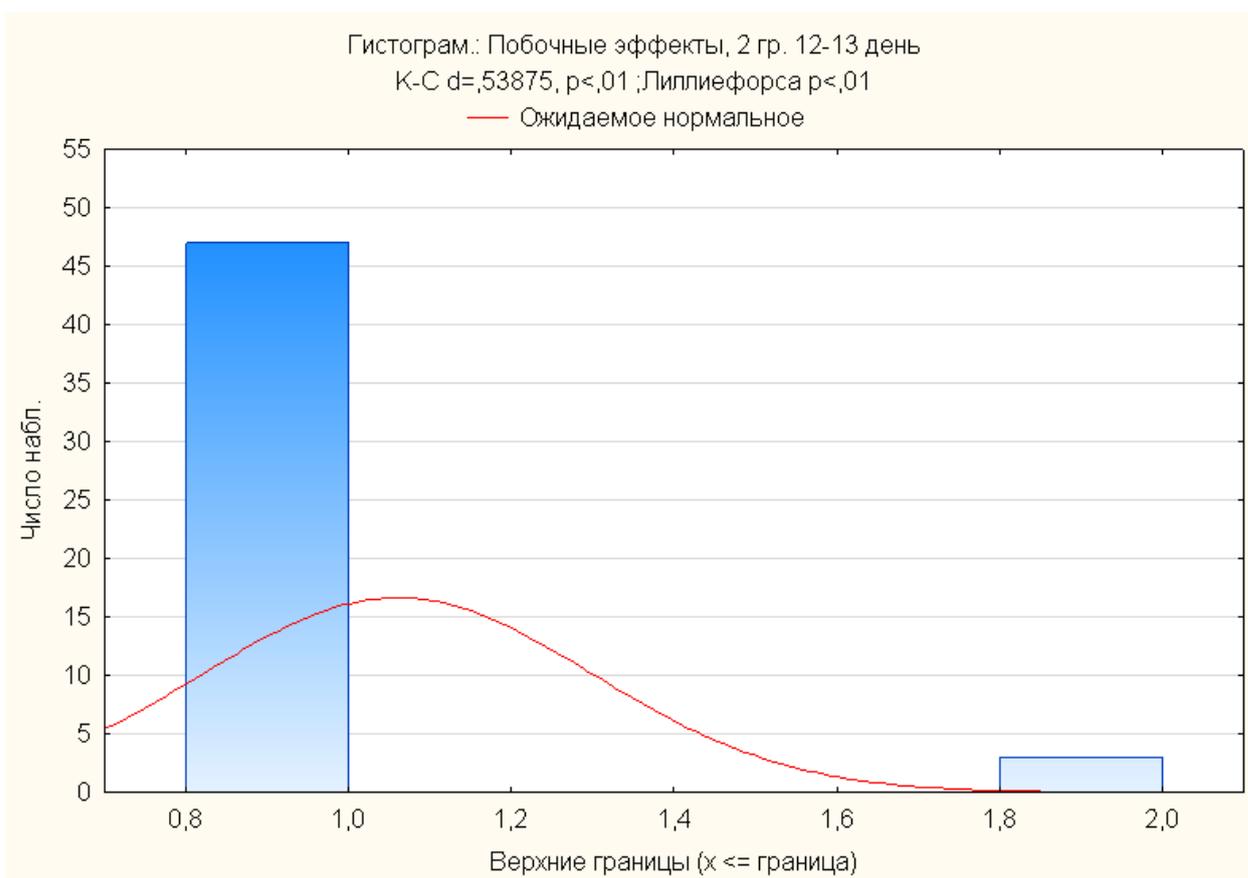


Рис. 22 Оценка побочных эффектов на 12-13 день во второй группе

### 3.5. Оценка критических ошибок и простоты использования ингаляторов.

В качестве критериев качества использования ингаляторов использовались правила техники ингаляций (табл. 15). Тренинги по использованию ингаляторов проводились регулярно, объяснялась важность соблюдения правил и режима приема препарата. Оказалось, до 67% пациентов, пользующихся ингалятором свободной комбинации и 44% пациентов, пользующихся ингалятором фиксированной комбинации, допускают технические ошибки (рис. 23). Отсутствие выдоха перед ингаляцией, плохая координация вдоха с активацией ингалятора - являются основными факторами, обуславливающими уменьшение дозы препарата, (по

сравнению с максимально доступной выпущенной), способную проникнуть в дыхательные пути и оказать противовоспалительное действие.

Таблица 15

**Критические ошибки**  
**(Техника ингаляции и ошибки, допускаемые пациентами при**  
**использовании ингаляторов)**

Правила ингаляции	Ошибки % (от числа всех пациентов)	
	формотерол/беклометазон	Формотерол/будесонид
Удалить защитный колпачок*	0	0
Вставить капсулу*	НП	8
Проколоть капсулу*	НП	3
Держать ингалятор вертикально доньшком вверх	6	8
Произвести полный выдох перед активацией ингалятора (не в ингалятор)*	25	31
Поместить загубник между губами	4	6
Выполнить активацию ингалятора, сделав максимально глубокий вдох*	5	6
Задержать дыхание на 10 сек. на высоте вдоха*	4	5

Примечание \* - критические ошибки; НП – не применимо

## Пациенты, совершившие критические ошибки

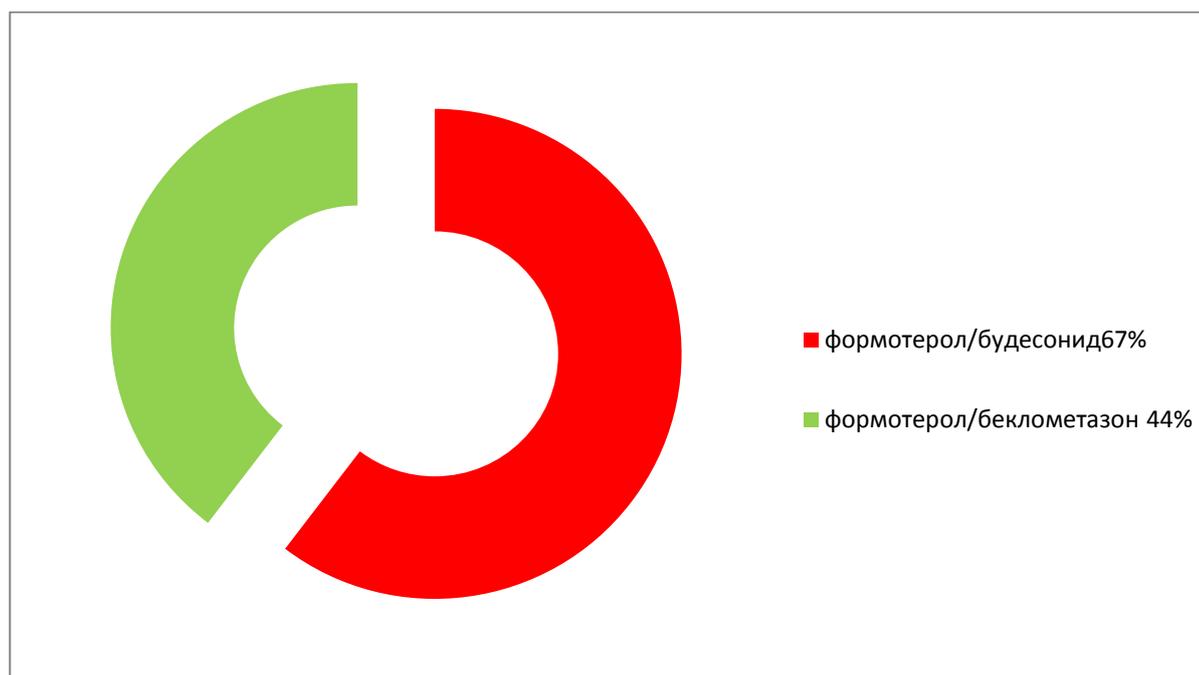


Рис. 23 Доля пациентов, совершивших критические ошибки

В процессе исследования оценивалась простота использования ингаляторов фиксированной (формотерол/беклометазон) комбинации и свободной (формотерол/будесонид) комбинации. В результате выявлены предпочтения пациентов фиксированной комбинации. Результаты представлены (табл. 16, рис. 24).

Таблица 16

### Простота использования ингалятора

Простота использования ингалятора	Пациенты, заявляющие предпочтение ингалятору (в процентах)	
	формотерол/будесонид	формотерол/беклометазон
Простота использования ингалятора в целом	21%	40%

Простота обучения технике ингаляции	10%	72%
Простота подготовки к ингаляции	11%	81%
Удобство удержания в руке	23%	65%
Эргономичность устройства	7,4%	35%

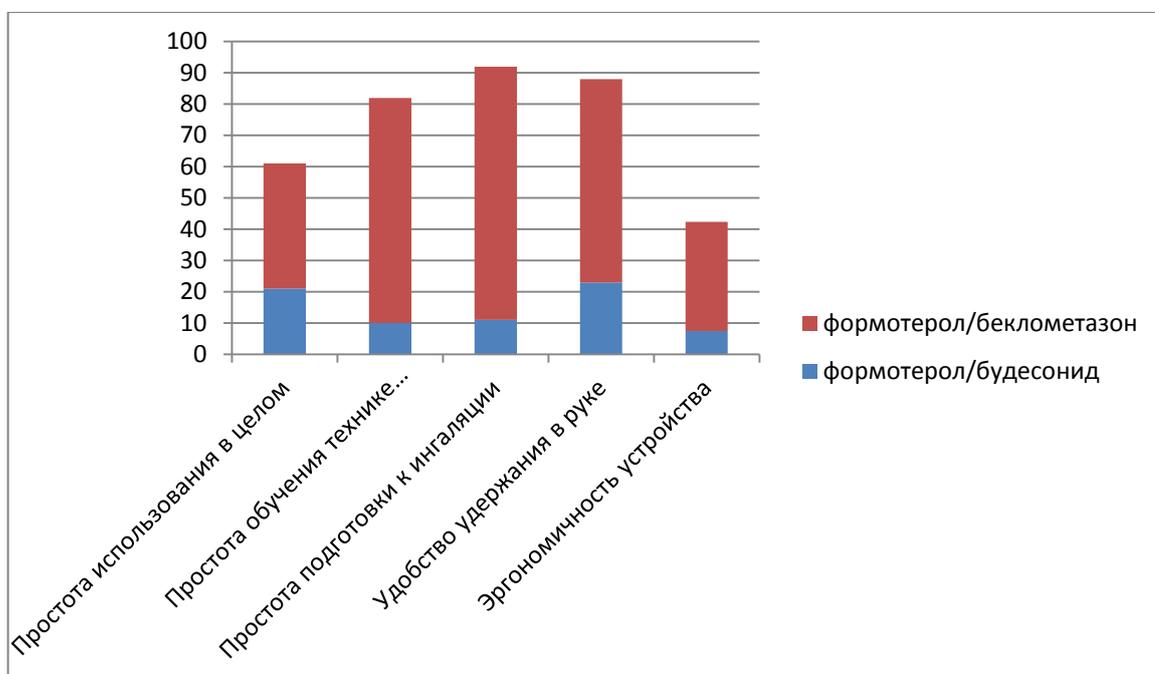


Рис. 24 Простота использования ингалятора

### 3.6. Результаты проведения АКТГ-теста у больных бронхиальной астмой в исследуемых группах.

Для изучения безопасности применения фиксированной и свободной комбинации 10 больным бронхиальной астмы из каждой группы был проведен тест стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

АКТГ-тест проводился в момент начала исследования, в 1-3 день и через 6 месяцев постоянного приема фиксированной или свободной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов. В момент начала исследования, в 1-3 день, определяли базальный уровень кортизола, среднее значение которого составило  $136,2 \pm 20,4$  нМоль/л, что было достоверно ниже по сравнению со средним значением кортизола в группе здоровых лиц –  $376,8 \pm 38,7$  нМоль/л ( $p=0,00234$ ).

Для проведения теста использовали «Синактен-депо» (продолжительного действия). Утром первого дня (8-00 час.) после вступления в исследование у больных производили забор крови для определения свободного кортизола. Вечером этого дня вводили глубоко внутримышечно 1 мл (250 мкг тетракозактида) препарата и утром следующего дня (8-00 час.) производили повторный забор крови.

Кортизол определяли иммуноферментным автоматизированным методом с помощью прибора «Emmulite».

При оценке результатов учитывали, что в норме уровень кортизола на стимуляцию превышает 500нМоль/л. При отсутствии или снижении ответа – подъём кортизола меньше 500нМоль/л.

Результаты представлены в таблицах 17 и 18.

*Таблица 17*

**Базальный уровень кортизола в исследуемых группах больных**

Показатель	Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=10	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=10	Контрольная группа n=10
Кортизол, нМоль/л	$144,8 \pm 21,7$	$164,4 \pm 18,5$	$130,5 \pm 17,3$

В ходе проведения теста установлено, что базальный уровень кортизола в группе больных, принимавших свободную комбинацию (формотерол/будесонид) составила  $144,8 \pm 21,7$  нМоль/л, при этом у 2 пациентов исходно уровень кортизола был снижен. В группе больных, принимавших фиксированную комбинацию (формотерол/беклометазон), у всех пациентов уровень базальной секреции был в пределах допустимых значений, и в среднем составил  $164,4 \pm 18,5$  нМоль/л. В группе контроля исходно уровень кортизола у 3-х больных был ниже допустимых значений, а в среднем составил  $130,5 \pm 17,3$  нМоль/л.

*Таблица 18*

**Число больных, ответивших на стимуляцию при проведении АКТГ-теста**

Результат АКТГ-теста	Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=10		Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=10		Контрольная группа n=10	
	1-3 день	6 мес.	1-3 день	6 мес.	1-3 ден ь	6 мес.
Ответили на стимуляцию	4	2	4	7	5	3

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) после АКТГ-теста через 6 месяцев отмечено в группе больных, постоянно принимавших свободную комбинацию (формотерол/будесонид) и в контрольной группе, где число больных, ответивших на стимуляцию уменьшилось и составило 2 и 3 человека соответственно, а при применении

фиксированной комбинации (формотерол / беклометазон) – увеличилось до 7, подтверждая менее выраженное подавление ГГНС, являясь одним из параметров безопасности его применения.

### **3.7. Результаты отдаленных наблюдений в группах больных БА, получавших разные виды глюкокортикоидной терапии.**

Стабильным считается состояние, когда прогрессирование заболевания можно обнаружить при длительном динамическом наблюдении за больным (6, 12 мес.), а выраженность симптомов существенно не меняется в течение недели и даже месяцев.

Для анализа проводимой терапии мы провели наблюдение за течением БА в исследуемых группах больных, контрольные осмотры проводились через 6 и 12 месяцев. Осуществляли контроль над динамикой жалоб, рассчитывалось среднее число симптомов в сутки и средняя потребность препарата «скорой помощи» в сутки, учитывались данные объективного осмотра, показатели ФВД, а также оценивались переносимость, удобство применения, наличие побочных эффектов и наличие критических ошибок в проведении ингаляций при применении фиксированной или свободной комбинации ГКСТ.

Результаты представлены в табл.19, 20, 21

*Таблица 19*

#### **Динамика основных клинических показателей в исследуемых группах больных в отдаленные сроки наблюдения**

Показатель(баллы) /сроки(дни)/p*	Больные БА, n=130			P
	Больные, получавшие формотерол/будесонид,	Больные, получавшие формотерол/беклометазон,	Контрольная группа	

		n=50	n=50	n=30	
Мокрота	бме	0,7(0,5;0,8)	0,2(0,1;0,4)	3,3(3,1;3,5)	P1=1,0
	с.			)	P2=0,0
	12м	0,2(0,1;0,3)	0,1(0,0;0,1)	3,4(3,2;3,6)	23
	ес.			)	P3=0,0
	P*	1,0	1,0	1,0	04
Кашель	бме	1,6(1,4;1,7)	1,2(1,1;1,3)	3,9(3,6;4,2)	P1=0,0
	с.			)	5
	12м	1,1(0,8;1,2)	0,3(0,1;0,4)	3,0(2,7;3,4)	P2=1,0
	ес.			)	P3=0,0
	P*	1,0	0,096	1,0	02
Удушье	бме	1,1(0,9;1,3)	0,5(0,4;0,7)	3,4(3,2;3,8)	P1=0,0
	с.			)	05
	12м	0,8(0,6;0,9)	0,1(0,0;0,2)	3,4(3,2;3,3)	P2=1,0
	ес.			)	P3=0,0
	P*	1,0	0,0034	1,0	03
Одышка	бме	0,7(0,6;0,9)	0,4(0,3;0,6)	3,6(3,3;5,0)	P1=0,0
	с.			)	2
	12м	0,7(0,5;0,8)	0,3(0,1;0,4)	3,6(3,3;3,8)	P2=1,0
	ес.			)	P3=0,0
	P*	1,0	0,005	0,325	04

*Примечание:* p1 – достоверность различий показателей к 12мес. Между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

p2- достоверность различий показателей к 12мес. Между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

p3 – достоверность различий показателей к 12 мес. между

больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

p\*- достоверность различий показателей в группах к 6 и 12мес.

Наблюдения

Среднее число симптомов за сутки у больных, принимавших фиксированную комбинацию (формотерол/беклометазон) через 6 месяцев наблюдения составило 0,24 (0,1;0,36), что оказалось на 1,1 достоверно меньше по сравнению с больными, принимавшими свободную комбинацию (формотерол/будесонид) ( $p_1=0,0023$ ) (рис.25,26) и на 3,06 по сравнению с контрольной группой ( $p_2=0,001$ ). К 12 месяцу наблюдения на фоне долгосрочного приема фиксированной комбинации среднее число симптомов за сутки оказалось достоверно меньше на 0,96 и 3,14 и составило 0,16 (0,0;0,2) ( $p_1=0,02$ ;  $p_2=0,012$ ) (рис.27,28).

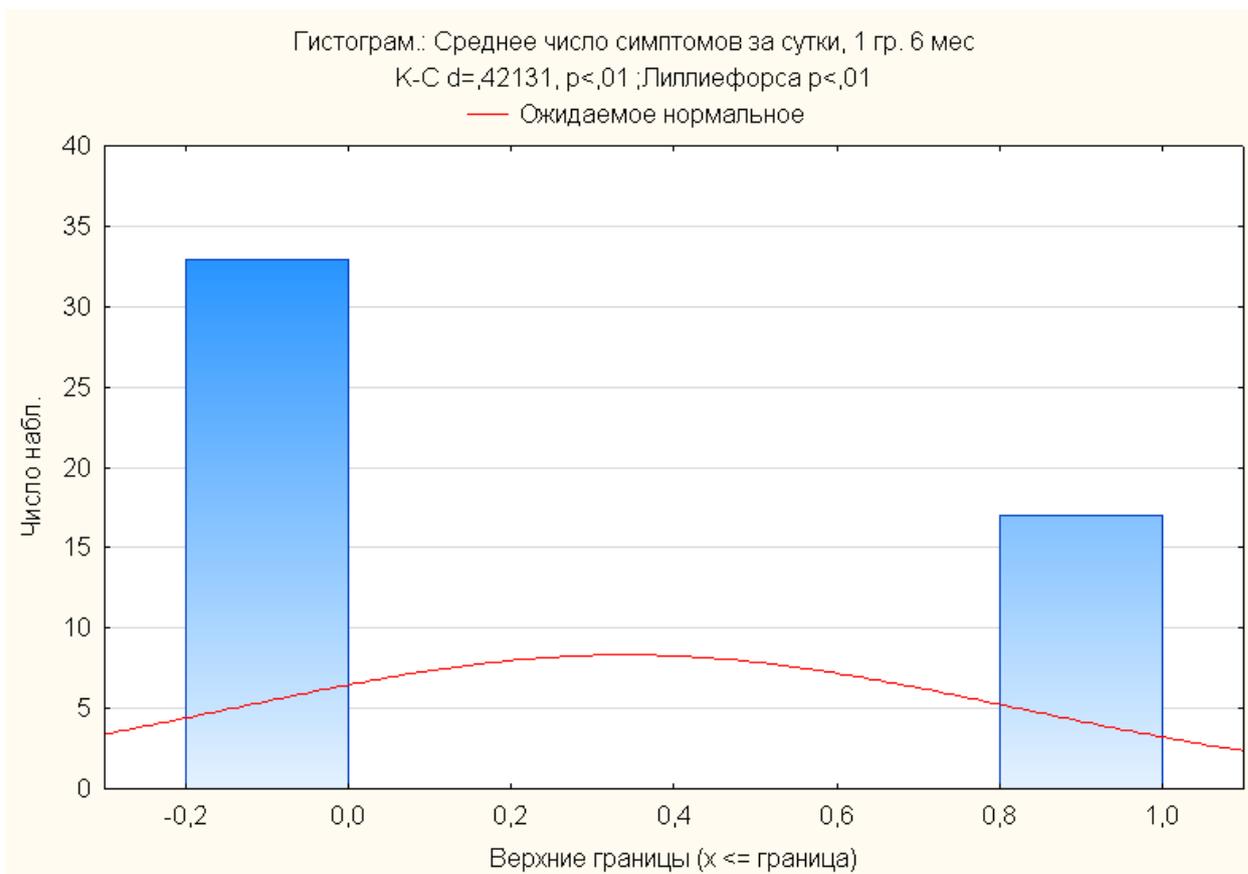


Рис. 25 Среднее число симптомов через 6 месяцев в первой группе

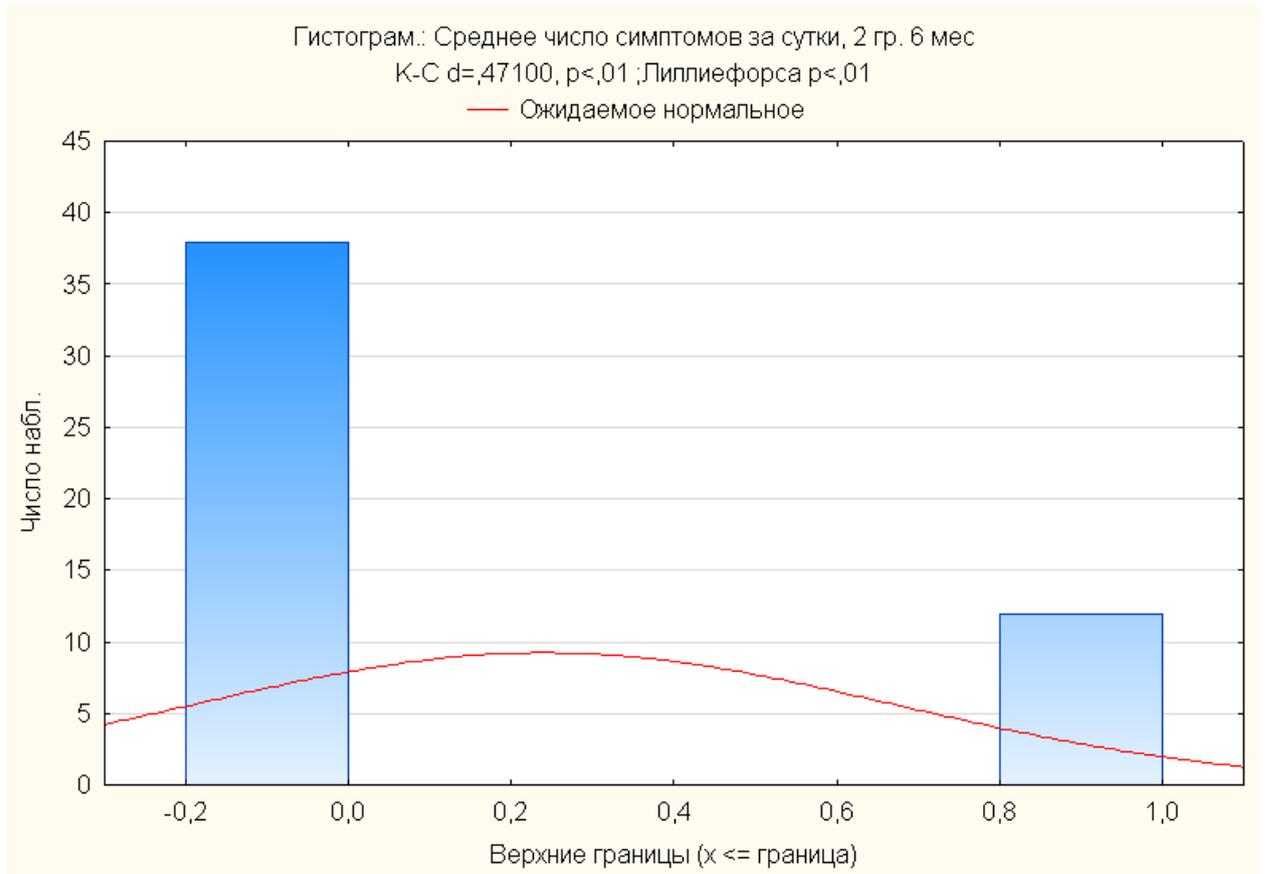


Рис. 26 Среднее число симптомов через 6 месяцев во второй группе

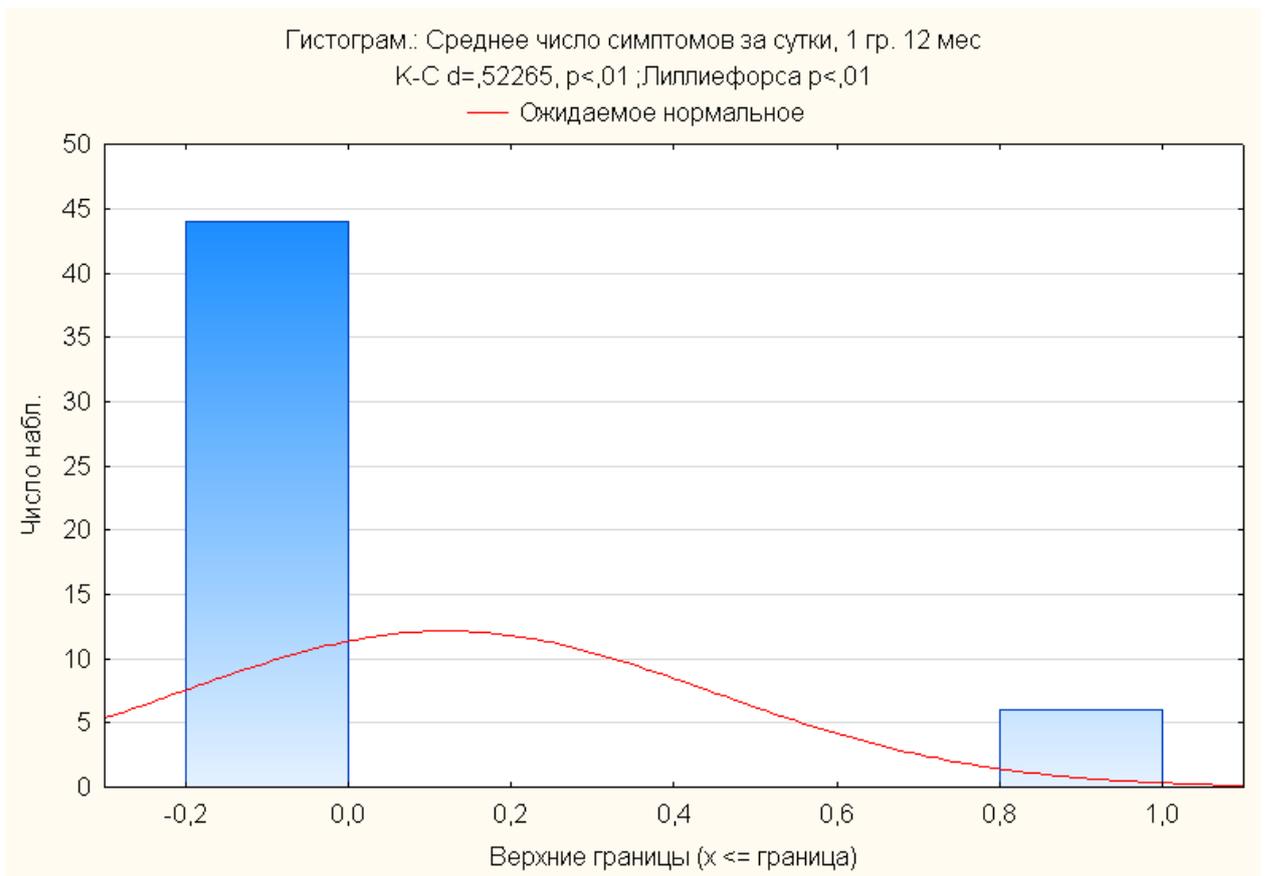


Рис. 27 Среднее число симптомов через 12 месяцев в первой группе

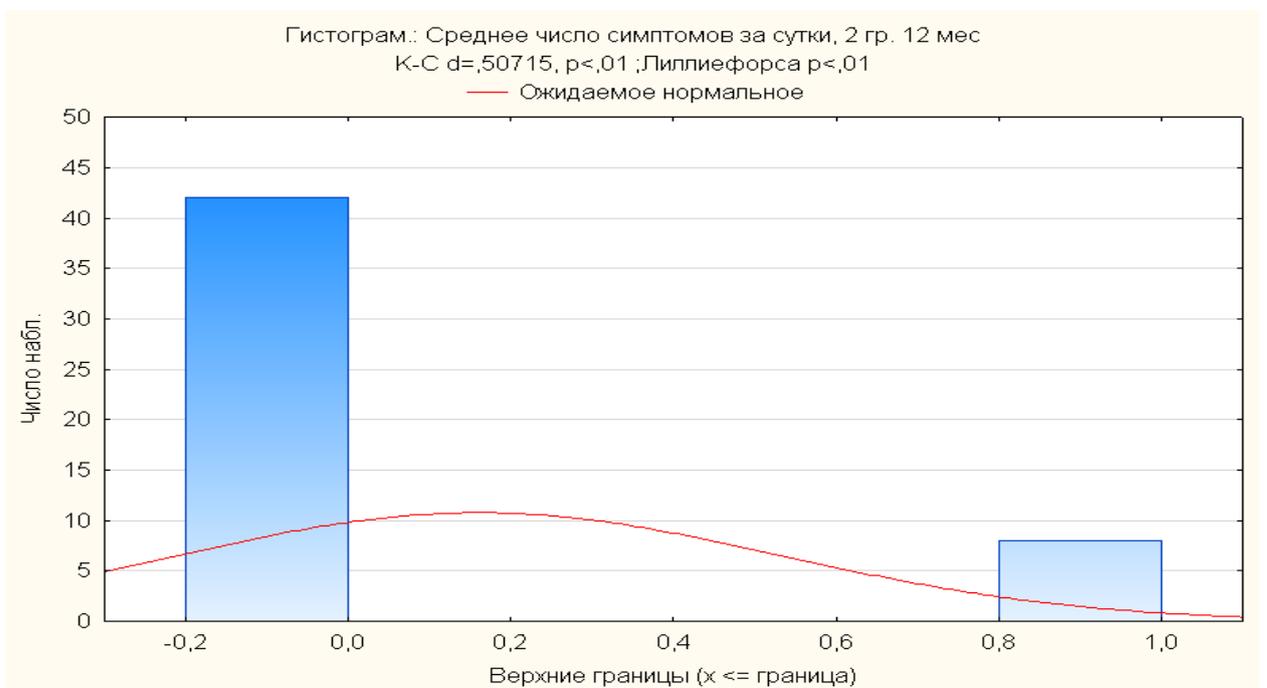


Рис. 28 Среднее число симптомов через 12 месяцев во второй группе

Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» через 6 месяцев была достоверно ниже в группе больных, принимавших формотерол / беклометазон –  $0,2(0,09;0,3)$  ( $p=0,001$ ) (рис.29), а через 12 месяцев, достоверных различий в группах больных, принимавших формотерол / будесонид и формотерол / беклометазон установить не удалось, но она была достоверно ниже по сравнению с контролем ( $p=0,002, p=0,001$ ) (рис.30).

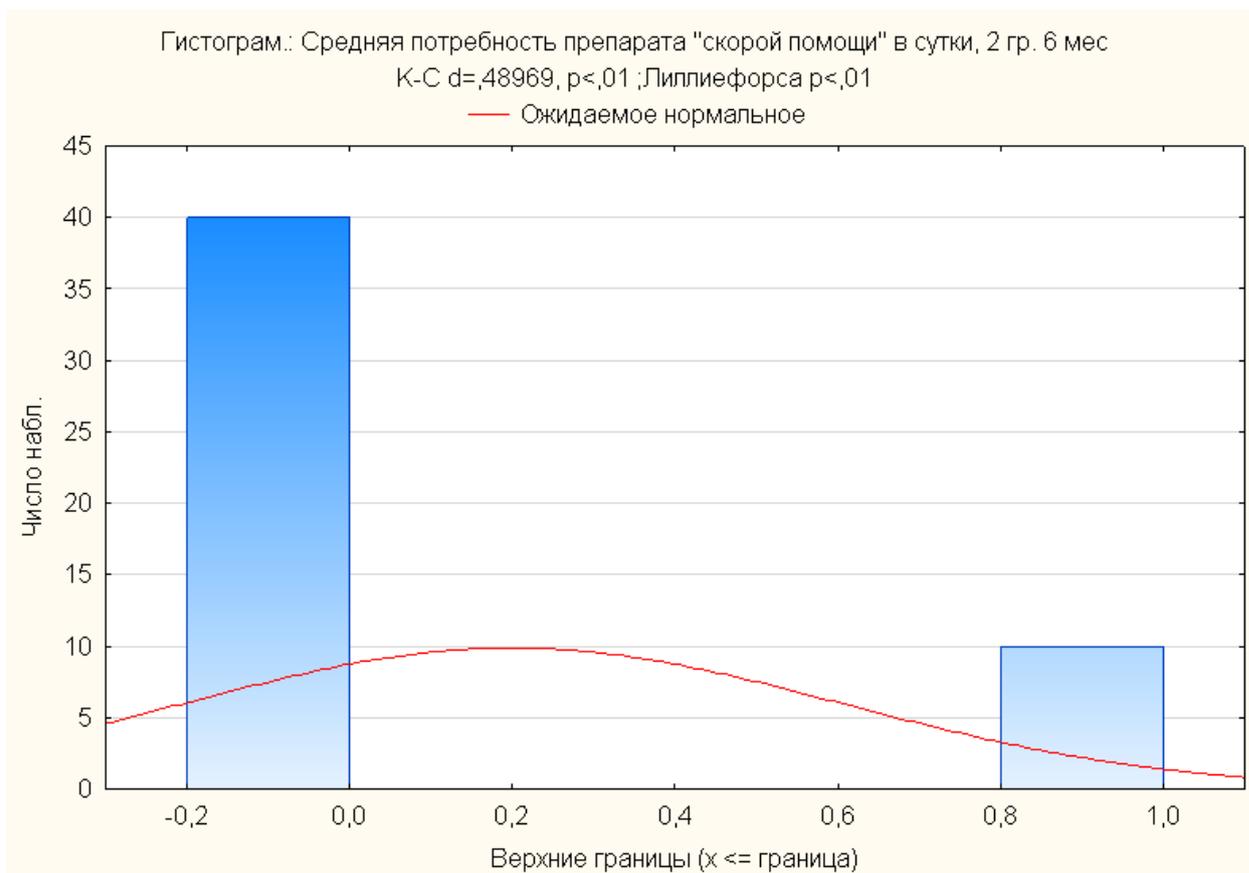


Рис. 29 Средняя потребность препаратов «скорой помощи» в сутки через 6 месяцев во второй группе

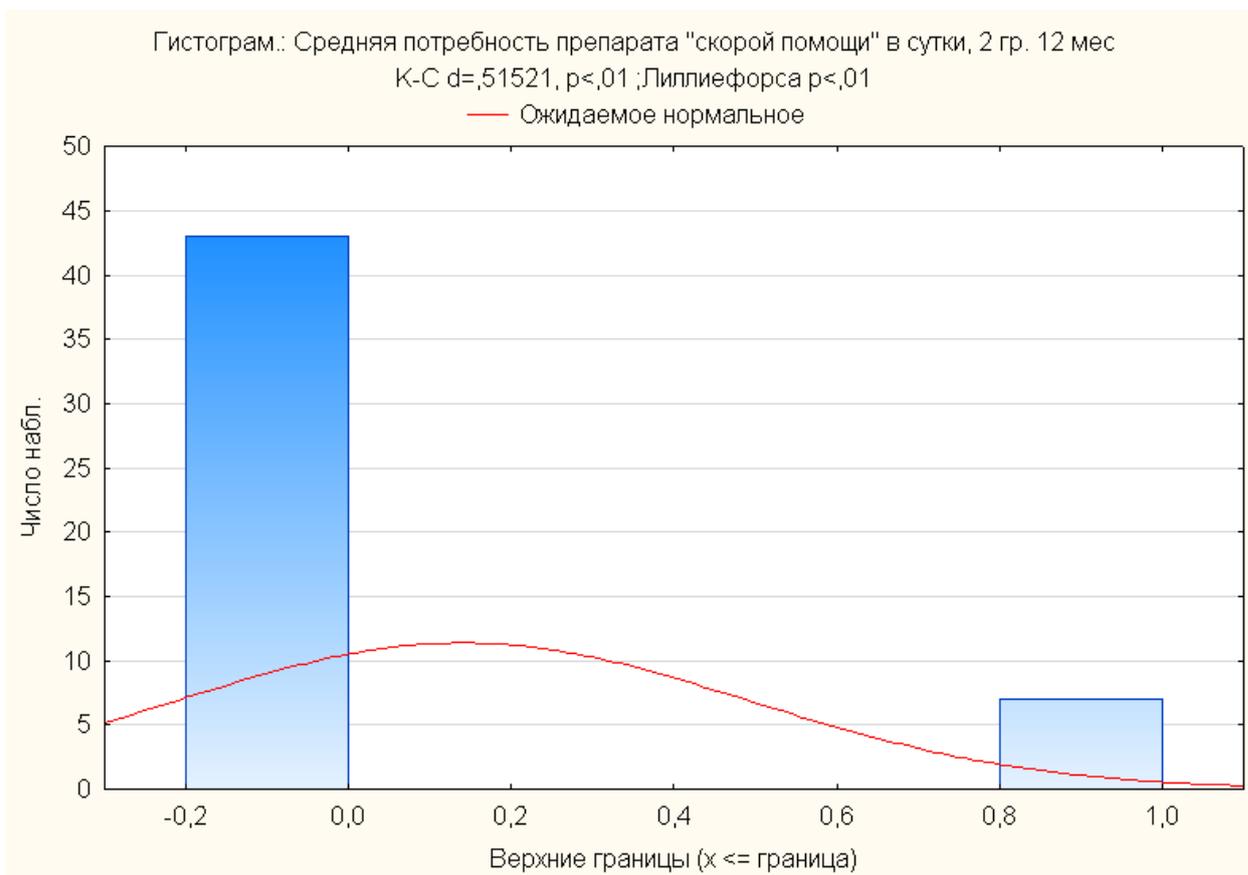


Рис. 30 Средняя потребность препаратов «скорой помощи» в сутки через 12 месяцев во второй группе

Через 6 и 12 месяцев наблюдения отмечен достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ в группах больных, получавших фиксированную комбинацию. Прирост ОФВ<sub>1</sub> к 6 и 12 месяцу наблюдения составил 11,2% и 12,9% (p=0,05; p=0,012). Прирост ПСВ составил 9,5% и 11,0% (p=0,001;p=0,1) соответственно.

В группе больных, принимавших свободную комбинацию ИГКС, прирост был недостоверным и менее значимым, сохранив одинаковый уровень значений от 6 месяцев до 12 месяцев.

**Динамика основных показателей ФВД в исследуемых группах больных  
через 6 и 12 месяцев наблюдения**

Показатель(%) /сроки(дни)/ р*		Больные БА, n=130			Р
		Больные, получавшие формотерол/будес онид, n=50	Больные, получавшие формотерол/бекломе тазон, n=50	Контроль ная группа n=30	
ОФВ <sub>1</sub>	6мес	68,9 (66,6;69,8)	79,7 (79,0;80,4)	65,1 (62,1;68,1)	P1=0,0 5
	12мес	68,7 (67,1;69,9)	81,4 (80,7;82,1)	63,8 (61,0;66,5)	P2=1,0 P3=0,0
	р*	1,0	0,012	0,54	23
ПСВ	6мес	64,8 (63,7;65,8)	70,8 (69,6;72,0)	53,0 (51,1;54,9)	P1=0,0 5
	12мес	65,8 (63,1;68,4)	72,3 (71,4;73,3)	53,0 (51,7;54,3)	P2=1,0 P3=0,0
	р*	0,411	0,880	0,2188	1
МОС <sub>50</sub>	6мес	68,2 (67,3;69,1)	76,1 (74,8;77,3)	47,7 (43,6;51,3)	P1=0,0 5
	12мес	70,1 (70,0;71,0)	79,4 (78,2;80,7)	48,0 (44,8;51,1)	P2=0,0 23
	р*	0,15	0,1	0,324	P3=0,0 12

*Примечание:* р1 – достоверность различий показателей к 12мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

p2- достоверность различий показателей к 12мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

p3 – достоверность различий показателей к 12мес. между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

p\*- достоверность различий показателей в группах к 6 и 12мес. наблюдения

Результаты отдаленных наблюдений показали хорошую переносимость применяемых лекарственных препаратов к 6-12 месяцу лечения, достоверно более выраженную при применении фиксированной комбинации (формотерол/беклометазон) – по сравнению с применением свободной комбинации (формотерол/будесонид) ( $p_1=0,05$ ) и с группой контроля ( $p_3=0,05$ ), достоверно более низкое число побочных эффектов ( $p_1=0,05, p_3=0,002$ ), значительное удобство применения одного ингалятора ( $p_1=0,05, p_3=0,002$ ) и наименьшее количество критических ошибок (11%) при использовании больными формотерол/беклометазон.

Таблица 21

**Сравнительная динамика переносимости изучаемых препаратов в исследуемых группах больных через 6 и 12 месяцев**

Показатель(баллы%) /сроки(мес.)/p*		Больные БА, n=130			P
		Больные, получавшие формотерол/будесонид, n=50	Больные, получавшие формотерол/беклометазон, n=50	Контрольная группа n=30	
Переносимость	6мес.	1,2(1,0;1,4)	0,5(0,4;0,6)	1,9(1,5;1,6)	P1=0,05

	12мес.	0,8(0,7;0,9)	0,2(0,0;0,3)	1,5(1,4;1,6)	P2=1,0 P3=0,0
	P*	1,0	0,018	1,0	5
Побочные эффекты	6мес.	1,02(0,93;1,81)	0,1(0,0;0,2)	1,4(1,2;1,9)	P1=0,0 5
	12мес.	1,0(0,9;1,4)	0,2(0,1;0,3)	1,5(1,3;1,7)	P2=0,0 5
	P*	1,0	0,001	1,0	P3=0,0 02
Удобств о примене ния	6мес.	1,2(0,8;1,5)	0,1(0,0;0,2)	1,7(1,5;1,9)	P1=0,0 5
	12мес.	1,16(1,05;1,11)	0,18(0,08;0,3)	1,7(1,5;1,9)	P2=0,0 5
	P*	0,237	0,05	1,0	P3=0,0 02
Наличие критических ошибок(%)	6 мес	37	29	41	
	12 мес	25	11	33	

*Примечание:* p1 – достоверность различий показателей 12мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и формотерол/беклометазон;

p2- достоверность различий показателей к 12мес. между больными, получающими формотерол/будесонид и в контрольной группе;

p3 - достоверность различий показателей к 12мес. между больными, получающими формотерол/беклометазон и в контрольной группе

p\*- достоверность различий показателей в группах к 6 и 12 мес.  
наблюдения

Проведенные исследования доказали, что на фоне улучшения комплаенса, применение фиксированной комбинации беклометазона дипропионат (БДП) + формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора с использованием технологии Модулит, обеспечивающей высокий уровень легочной депозиции и равномерное распределение препарата в легких, способствует нормализации клинических и лабораторных показателей, показателей ФВД, позволяет одновременно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая воздействует на воспаление в дыхательных путях и улучшает контроль заболевания. Все пациенты сохранили предпочтения, к используемому ингалятору отметив простоту использования на 19%, удобство удержания в руке на 38%, эргономичность препарата на 28%.

### **3.8. Фармакоэкономическая эффективность применения разных видов глюкокортикоидной терапии у больных БА.**

Выбор препарата для терапии больного астмой должен происходить с учетом ожидаемой эффективности и безопасности лечения. Кроме того, очень важно, чтобы базисная терапия обеспечивала не только хороший уровень контроля над симптомами, но и снижала риск обострений. Более дешевая, но недостаточная по объёму базисная терапия не только не снижает затраты на оказание медицинской помощи, но, напротив, повышает общие медицинские расходы за счет увеличения числа обострений и госпитализаций больных.

Расчет соотношения «затраты - эффективность» производился по общепринятой формуле:  $CEA = (DC + IC) / Ef$ , где CEA – соотношение затраты

- эффективность, DC- прямые затраты, IC-непрямые затраты, Ef- эффективность лечения.

С экономической точки зрения более приемлемой является та схема лечения, которая характеризуется наименьшими затратами на единицу эффективности.

Данные о стоимости использованных в исследовании лекарственных средств, международном и торговом наименовании, производителе и форме выпуска представлены в табл. 22

Таблица 22

**Стоимостная характеристика использованных лекарственных средств**

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Форма выпуска	Стоимость одного стандарта	Стоимость одной дозы
Формотерол фумарат+ Будесонид	Форадил Комби	12мкг+200мкг 120 доз	1232	40,8
Формотерол фумарат+ Бекламетазон дипропионат	Фостер	6мкг+100мкг 120 доз	1935	64,4

Результаты исследования оценивались через 12 месяцев.

В первой группе больных, получавших формотерола фумарата и будесонида в свободной комбинации, стоимость лечения за 12 месяцев в перерасчете на 50 человек составила 744600 рублей, а во второй группе больных, получавших фиксированную комбинацию беклометазона

дипропионата и формотерола фумарата, стоимость лечения за 12 месяцев, в перерасчете на 50 человек, составила 1175300 рублей.

В конце курса фармакотерапии в первой группе функция внешнего дыхания улучшилась на 8,7 %, а во второй на 21,0 % .

Коэффициент «затрат - эффективность» по показателям функции внешнего дыхания с учетом стоимости терапии составил в первой группе 85586,2 рублей, а во второй группе 55966,6 рублей.

Использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах.

Полученные данные подтвердили, что использование фиксированной комбинации (беклометазона дипропионата и формотерола фумарата) наиболее экономически выгоднее, чем применение (формотерола фумарата и будесонида) в свободной комбинации.

#### ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является глобальной проблемой здравоохранения во всем мире и по данным различных эпидемиологических исследований заболеваемость за последние 10-15 лет среди населения Российской Федерации возросла более, чем в три раза.

Выбор медикаментозной терапии БА зависит от текущего уровня контроля над заболеванием и текущей терапии пациента. Как известно, максимальным неспецифическим противовоспалительным действием обладают глюкокортикостероиды, которые в течение многих лет с успехом используются в лечении больных БА. В настоящее время несколько соединений ИГКС нашли применение для лечения БА: беклометазон дипропионат (БДП), будесонид, флутиказон пропионат, флунисолид, триамцинолона ацетонид. Все ИГКС имеют достаточную для клинического эффекта противовоспалительную активность, и, несмотря на некоторые различия в фармакологических свойствах ИГКС и в эффективности *in vitro*, в настоящее время отсутствуют четкие доказательства различий в местной активности *in vivo*. Второй группой препаратов, используемых в базисной терапии БА, являются длительно действующие  $\beta$ -2- агонисты (формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат). Формотерол проявляет свойства полного агониста  $\beta$ -2 адренорецепторов, т.е. способен вызывать полное расслабление сокращенной гладкой мускулатуры бронхов (более 80%), обладая более высокой аффинностью, в связи с рецептором и большей внутренней активностью. Более высокая бронхопротективная активность формотерола не сопровождается увеличением побочных эффектов. Также у формотерола отмечен дозависимый эффект, т.е. при увеличении дозы происходит большая бронходилатация. Наиболее рациональным, эффективным, взаимодополняющим и взаимоусиливающим сочетанием лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы, выполняющим основное требование терапии – контроль заболевания, является комбинация

ингаляционного глюкокортикостероида и  $\beta$ 2-агониста, позволяющая достичь противовоспалительного эффекта при использовании меньших доз ИГКС [136].

Создание препаратов, объединяющих ИГКС и ДДБА в одном ингаляторе с возможностью гибкого подбора доз, позволяет полностью обеспечивать потребность комбинированной базисной терапии, упрощает терапевтический режим, повышают комплаинс, улучшает сотрудничество пациента, являются более экономичными.

Комбинации ИГКС и ДДБА, с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности, рекомендованы для лечения БА, начиная, с третьей ступени и зачастую могут использоваться уже с момента диагностики заболевания.

Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что включение ингаляционного ДДБА в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в два раза и более (уровень доказательности А).

Сохраняя основное требование стратегии лечения бронхиальной астмы по ступенчатому подходу, с учетом степени выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве, в качестве основного способа лечения 100 больных бронхиальной астмой средней степени тяжести нами была выбрана комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta$ 2-агонистами длительного действия и проведен сравнительный анализ применения их в свободной и фиксированной комбинации с целью повышения эффективности лечения больных путём подбора оптимальной схемы применения комбинированных ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов.

Под наблюдением находилось 130 больных (72 женщины и 58 мужчин) с неконтролируемой бронхиальной астмой смешанной формы, средней степени

тяжести в возрасте от 30 до 75 лет, находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Воронежской городской клинической больницы №20 в 2012- 2014 г.г. Диагноз неконтролируемой бронхиальной астмы смешанной формы (СФБА) устанавливали согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016г.) и рекомендациям GINA, 2014 года [187] .

Критерии включения в исследуемые группы: стационарные больные обоих полов, с установленным диагнозом неконтролируемой бронхиальной астмы, средней степени тяжести в течение  $\geq 3$  лет, наличие информированного согласия пациента и разрешение этического комитета, у женщин репродуктивного возраста наличие отрицательного результата анализа мочи на беременность.

Критерии исключения: терапия системными кортикостероидами в течение 6 месяцев до включения в исследование, ОРВИ и клинически значимые обострения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей в течение 3 недель до включения в исследование, декомпенсированные соматические заболевания, обострения хронических заболеваний, отказ больного от динамического наблюдения.

Все больные до включения в исследование получали монотерапию ИГКС в низкой дозе.

Все больные были распределены на 3 группы.

**Первую группу** составили 50 больных (15 мужчин и 35 женщин), которые в комплексной стандартной медикаментозной терапии (МТ) свободная комбинация формотерол/будесонид.

**Вторую группу** составили 50 больных (30 мужчин и 20 женщин), получавших в комплексной стандартной медикаментозной терапии (МТ) фиксированная комбинация беклометазон/формотерол.

**Третью группу** - контрольную составили 30 больных (13 мужчин и 17 женщин), которые получали стандартную медикаментозную терапию (МТ), в

состав которой не входили комбинированные ингаляционные препараты. Кроме того, была сформирована группа здоровых лиц (20 человек) из числа студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и добровольцев из сотрудников больницы для определения референтных значений. Средний возраст здоровых лиц составил  $21,5 \pm 2,3$  года.

В исследовании использовались общепринятые клинические, лабораторные (общеклинические и биохимические), функциональные (определение функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия, определение обратимости бронхиальной обструкции), рентгенологические методы обследования. Проводилась оценка контроля над бронхиальной астмой с помощью АСТ-теста, потребности препаратов в сутки, анализ безопасности применения лекарственных препаратов (оценка переносимости препаратов, наличия побочных эффектов, удобства применения), критические ошибки при проведении ингаляций, наличие ответа на стимуляцию ГГНС с помощью АКТГ-теста.

Был проведен расчет сравнительной фармакоэкономической эффективности лечения с учётом прямых и непрямых затрат на лечение.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации (Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях, 1964, 1975, 2000) и с соблюдением этических принципов.

Средняя длительность заболевания составила  $8,5 \pm 1,7$  лет.

Комплексное клинико-функциональное обследование больных проводилось на 1-3, 12-13 день, через 3,6 и 12 месяцев.

Все пациенты обследованы в приступный период заболевания, о чем свидетельствовало наличие клинических и лабораторных признаков обострения. Состояние всех обследуемых больных при поступлении было средней тяжести.

Среднее число симптомов за сутки в группах до лечения составило 3,96 (3,64; 4,3), 3,7 (3,4; 3,9), 3,9 (3,5; 4,3) соответственно в группах больных.

Оценка выраженности основных клинических признаков (приступы удушья, одышка, кашель, вязкая мокрота) проводилась с использованием шкалы ВАШ. Отмечено достоверное увеличение в группах наблюдения содержания лейкоцитов, СОЭ. Отмечена эозинофилия в крови и повышение содержания эозинофилов в мокроте. Наблюдалось снижение содержание общего белка, в основном, за счет альбуминов и умеренное повышение СРБ в первой и второй группах наблюдения. Результаты исследования показателей ФВД до лечения соответствовали средней степени тяжести бронхиальной астмы.

Наблюдаемые группы больных не различались по тяжести бронхиальной астмы и объёму терапии. Медикаментозное лечение, проводимое во всех исследуемых группах, включало: бронхолитики из группы  $\beta_2$  - агонистов короткого действия,  $\beta_2$  - агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды, глюкокортикостероиды системного действия коротким курсом, пролонгированные теофиллины.

Больные первой группы получали формотерол и будесонид в свободной комбинации набор капсул с порошком для ингаляций в дозе 12 мкг+200 мкг в одной капсуле с устройством для ингаляций (аэролайзер) по 2 дозы 2 раза в день.

Больные второй группы (50 больных) СФБА (50 пациентов неконтролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести) в базисной терапии получали (беклометазон дипропионат /формотерол) в фиксированной комбинации, аэрозоль, для ингаляций дозированный 100 мкг+6 мкг по 2 дозы 2 раза в день.

Фармакотерапия не менялась в течение активного периода исследования, в дальнейшем объём базисного лечения корректировался в соответствии с уровнем контроля бронхиальной астмы.

В начале исследования всем пациентам была продемонстрирована и объяснена правильная техника использования ингаляционного устройства.

После этого каждый пациент показывал правильность выполнения. Также больных просили продемонстрировать технику ингаляции в середине исследования и в конце. В качестве критериев качества ингаляции использовались критические ошибки, допускаемые при использовании ингаляторов, а именно: удалять защитный колпачок; вставлять капсулу; прокалывать капсулу; держать ингалятор вертикально доньшком вверх; производить полный выдох перед активацией ингалятора; размещать загубник между губами; выполнять активацию ингалятора, сделав максимально глубокий вдох; задерживать дыхание на 10 сек. на высоте вдоха. Во время исследования по 4-х бальной шкале оценивались такие характеристики как: переносимость препарата, наличие побочных эффектов, и удобство применения исследуемых препаратов.

Статистический анализ полученных данных осуществлялась на ПЭВМ Intel Core 2 Duo. Использовался стандартный пакет программ «SPSS for Windows» (WINDOWS), “Statistika ver. 10.0” с использованием основных методов параметрической и непараметрической статистики.

Из всех изучаемых клинических показателей достоверные различия на 12-13 день исследования удалось получить по таким показателям, как кашель, удушье и одышка. Динамика по ВАШ в группе больных, получавших формотерол/бекламетазон, составила для кашля 2,2 балла ( $p=0,096$ ) и это было на 0,8 балла меньше, чем в группе больных, получавших формотерол/будесонид ( $p=0,05$ ) и на 0,7 балла меньше, чем в группе контроля ( $p=0,002$ ).

Динамика удушья и одышки также была достоверно выше в группе больных, получавших формотерол/бекламетазон и составила 1,2 балла ( $p=0,003$ ) для удушья и 1,3 балла ( $p=0,005$ ) для одышки.

На фоне вышеперечисленных данных достоверных изменений отмечено также уменьшение количества мокроты и заложенности в груди, но эти изменения были недостоверны во всех группах ( $p<0,1$ ).

Содержание эозинофилов в мокроте у больных в исследуемых группах к 12-13 дню наблюдения уменьшилось соответственно на 23,62%, 40,55%, 21,0%, но было недостоверным ( $p < 0,1$ ).

Во всех группах больных при исследовании ФВД на 1-3 день регистрировались изменения бронхиальной проходимости, соответствующие средней степени тяжести бронхиальной астмы. Достоверных различий в параметрах ФВД у больных во всех группах наблюдения до лечения не было обнаружено ( $p > 0,1$ ). К 12-13 дню исследования отмечены статистически значимые различия таких показателей, как ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>50</sub>.

Положительная динамика изучаемых показателей на фоне нормализации основных клинико-лабораторных признаков обострения заболевания наблюдалась во всех изучаемых группах на фоне различных видов глюкокортикоидной терапии, но более значимые изменения зарегистрированы в группе больных, получавших формотерол / беклометазон.

Динамика ОФВ<sub>1</sub> в группе больных, принимающих фиксированную комбинацию глюкокортикоидов (формотерол / беклометазон) составила 8,1% к 12-13 дню ( $p = 0,0275$ ) и это было достоверно выше по сравнению с контрольной группой на 5,1% ( $p = 0,002$ ) и на 3,2% по сравнению с группой принимающих свободную комбинацию глюкокортикоидов (формотерол / будесонид), хотя и сравнение было недостоверным ( $p = 1,0$ ).

На 8,7% увеличилось значение ПСВ в группе на фоне приема формотерол/бекламетазон ( $p = 0,088$ ), что было на 3,9% выше, чем в группе больных, получавших формотерол / будесонид, где динамика ПСВ составила 6,1% ( $p = 0,4$ ), и на 8,3% выше, чем в контрольной группе, где динамика к концу лечения была 1,75 ( $p = 0,21$ ).

Значения МОС<sub>50</sub> достигли достоверно значимых значений в 1 и 2 группах и составили 59,6(58,5;60,6)% и 63,0(61,8;64,4)% ( $p = 0,008$ ), что было

выше, чем в группе контроля на 15,3% ( $p=0,023$ ) и на 18,7% ( $p=0,012$ ) соответственно. Полученные данные в значительной степени соответствуют данным других авторов и исследований по изучению влияния показателей ФВД аналогичных препаратов [68, 69, 70].

На момент поступления все обследуемые больные имели неконтролируемую бронхиальную астму, несмотря на проводимую постоянную терапию. Пациенты сообщили, что в течение последних 4-х недель перед госпитализацией у них отмечались: частые приступы удушья, возникающие более 2-х раз в неделю, одышка, свистящие хрипы, усиливающийся кашель, ограничение активности и увеличение дозы принимаемых препаратов неотложной помощи, что и свидетельствовало о неконтролируемом течении заболевания.

Для численной оценки контроля БА мы использовали тест по контролю астмы (АСТ-тест), по результатам которого ни у одного пациента полный контроль, к моменту госпитализации, не достигнут. Однако, по данным самооценки, неполный контроль заболевания отметили у себя 23,1% больных, отсутствие контроля – 76,9% больных. О полном контроле заболевания в течение последних 4-х недель сообщили 0,7% больных.

Оптимизация терапии и назначение препарата фиксированная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола показала позитивные изменения контроля над заболеванием в течение периода наблюдения (через 3, 6, 12 месяцев) по результатам АСТ-теста. И данные нашего исследования соответствуют результатам исследований, проведенных ранее по комбинированным препаратам [69,70].

Через 3 месяца наблюдения, у больных, принимавших формотерол / беклометазон, уровень полного контроля над заболеванием удалось достичь у 66,0% (33 больных), частичного – у 24,0% (12 больных), не удалось достичь контроля – у 10,0% (5 больных) БА.

В группах сравнения, больных, принимавших формотерол / будесонид и в контрольной группе, полного контроля удалось достичь у 44,0% (22 больных) и 23,0% (7 больных) соответственно, частичного контроля – у 34,0% (17 больных) и 46,0% (14 больных) и не удалось достичь контроля – у 22,0 (11 больных) и 31,0% (9 больных) соответственно в группах.

Положительная динамика уровня контроля отмечена и к 6 месяцам. В группе больных, принимавших фиксированную комбинацию (формотерол / беклометазон) 40 больных (80,0%) достигли полного контроля над заболеванием, тогда как в сравниваемых группах их было 30 (60,0%) и 8 больных (27,0%) соответственно. Частичного контроля у больных, принимавших формотерол / беклометазон, удалось добиться у 10 больных (20,0%), а в сравниваемых группах – у 16 больных (32,0%) и у 18 больных (60,0%) соответственно.

В группе больных, принимавших формотерол / беклометазон, не было больных, которые не достигли контроля заболевания, а в группе больных, принимавших формотерол / будесонид, не удалось достичь контроля у 4 больных (8,0%), в группе контроля их было 13,0% (4 больных).

Через 12 месяцев наблюдения в основной группе (больные, принимавшие формотерол / беклометазон) процент больных, достигших полного контроля, уменьшился до 60,0% (30 больных) и увеличился процент больных с частичным контролем заболевания до 24,0% (12 больных). 3 больных (6,0%) не достигли контроля заболевания. В группах сравнения также стало больше больных, не достигших контроля заболевания – 7 (14,0%) и 5 (16,7%) больных соответственно и достигших частичного контроля – 19 (38,0%) и 19 (63,3%) больных.

Анализ среднего балла по результатам АСТ-теста показал его достоверную положительную динамику через 3 месяца во всех группах, более выраженную в группе больных, получавших фиксированную комбинацию – формотерол / беклометазон на 7,7 балла ( $p < 0,05$ ), по

сравнению с другими группами, где увеличение было на 3,2 балла ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе и на 3,0 балла ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе.

Максимальное увеличение среднего балла отмечено через 6 месяцев в группе 2, где был достигнут контроль (средний балл 21,5 ( $p < 0,001$ ), и это было достоверно больше на 3,7 балла ( $p = 0,000$ ), чем в 1-й группе, где больные принимали формотерол/будесонид и контроль не был достигнут – 17,8 балла ( $< 0,001$ ) и на 9,2 балла ( $p = 0,004$ ) больше, чем в контрольной группе, где так же не был, достигнут, контроль – 12,3 балла ( $< 0,05$ ).

Через 12 месяцев во всех группах отмечено достоверное снижение среднего балла до 16,5 балла ( $< 0,05$ ), 19,8 балла ( $p < 0,001$ ), 14,5 балла ( $p < 0,05$ ) соответственно в группах.

На фоне изменения степени контроля в наблюдаемых группах у части больных БА средней степени тяжести были изменены начальные дозы фиксированной комбинации ИГКС (формотерол / беклометазон) и проведен анализ эффективности их применения. Через 3 месяца у 42% больных (14 человек), достигших полного контроля, получавших формотерол / беклометазон в начальной суточной дозе 400/24мкг через 3 месяца доза была снижена до 200/12мкг/сут. При этом, у них наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических признаков (одышка, удушье, наличие мокроты, кашель), функциональных показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПСВ, МОС<sub>50</sub>). И через 6 месяцев на этой дозе удалось сохранить полный контроль у 10 больных этой группы, а у 4-х – частичный контроль. Кроме того, полный контроль через 6 месяцев был достигнут и у 30 больных, получавших исходно формотерол/бекламетазон в дозе 400/24мкг/сут. и 15 больных также были переведены на уменьшенную в 2 раза от исходной дозу на фоне отсутствия ухудшения клинико-функциональных показателей, достоверно меньшего числа симптомов в сутки и эта тенденция сохранилась до 12 месяцев. Через 12 месяцев сохранили полный контроль 30 больных из группы, принимавших формотерол / беклометазон. При этом большинство

больных остались на уменьшенной вдвое дозе препарата – 19 больных, остальные вернулись на начальную суточную дозу – 400/24мкг.

Результаты лечения показали хорошую переносимость применяемых лекарственных препаратов к 12-13 дню лечения, достоверно более выраженную при применении фиксированной комбинации (формотерол / беклометазон) – на 0,6 балла по сравнению с применением свободной комбинации (формотерол / будесонид) ( $p=0,05$ ) и на 0,75 балла по сравнению с группой контроля ( $p=0,05$ ). Больные, принимавшие фиксированную комбинацию отметили достоверно более низкое число побочных эффектов, удобство применения препарата ( $p=0,05$ ). Для изучения безопасности применения фиксированной и свободной комбинации 10 больным бронхиальной астмы из каждой группы был проведен тест стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) дважды - в момент начала исследования, в 1-3 день и через 6 месяцев постоянного приема фиксированной или свободной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов с помощью «Синактен-депо», пролонгированного действия. В момент начала исследования, в 1-3 день, определяли базальный уровень кортизола, среднее значение которого составило  $136,2 \pm 20,4$  нМоль/л, что было достоверно ниже по сравнению со средним значением кортизола в группе здоровых лиц –  $376,8 \pm 38,7$  нМоль/л ( $p=0,00234$ ).

В ходе проведения теста установлено, что базальный уровень кортизола в группе больных, принимавших формотерол / будесонид (свободная комбинация) составила  $144,8 \pm 21,7$  нМоль/л, при этом у 2 больных исходно уровень кортизола был снижен. В группе больных, принимавших фиксированную комбинацию, формотерол / беклометазон, у всех больных уровень базальной секреции был в пределах допустимых значений, и в среднем составил  $164,4 \pm 18,5$  нМоль/л. В группе контроля исходно уровень кортизола у 3-х больных был ниже допустимых значений, а в среднем составил  $130,5 \pm 17,3$  нМоль/л.

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) после АКТГ-теста через 6 месяцев отмечено в группе больных, постоянно принимавших свободную комбинацию (формотерол / будесонид) и в контрольной группе, где число больных, ответивших на стимуляцию уменьшилось и составило 2 и 3 человека соответственно, а при применении фиксированной комбинации (формотерол / беклометазон) – увеличилось до 7, подтверждая менее выраженное подавление ГГНС, являясь одним из параметров безопасности его применения.

Сравнение полученных нами данных с результатами других исследований показало схожие результаты, хотя такие исследования являются единичными [45,68,69,70].

Для анализа проводимой терапии мы провели наблюдение за течением БА в исследуемых группах больных, контрольные осмотры проводились через 6 и 12 месяцев. Осуществляли контроль над динамикой жалоб, рассчитывалось среднее число симптомов в сутки и средняя потребность препарата «скорой помощи» в сутки, учитывались данные объективного осмотра, показатели ФВД, а также оценивались переносимость, удобство применения, наличие побочных эффектов, критические ошибки в проведении ингаляций при применении фиксированной или свободной комбинации ГКСТ.

Среднее число симптомов за сутки у больных, принимавших фиксированную комбинацию (формотерол / беклометазон) через 6 месяцев наблюдения составило 0,24 (0,1;0,36), что оказалось на 1,1 достоверно меньше по сравнению с больными, принимавшими свободную комбинацию (формотерол / будесонид) ( $p_1=0,0023$ ) и на 3,06 по сравнению с контрольной группой ( $p_2=0,001$ ). К 12 месяцу наблюдения на фоне долгосрочного приема фиксированной комбинации среднее число симптомов за сутки оказалось достоверно меньше на 0,96 и 3,14 и составило 0,16 (0,0;0,2) ( $p_1=0,02$ ;  $p_2=0,012$ ).

Средняя потребность в препаратах «скорой помощи» через 6 месяцев была достоверно ниже в группе больных, принимавших формотерол / беклометазон - 0,2(0,09;0,3) ( $p=0,001$ ), а через 12 месяцев, достоверных различий в группах больных, принимавших формотерол/будесонид и формотерол / беклометазон установить не удалось, но она была достоверно ниже по сравнению с контролем ( $p=0,002, p=0,001$ ).

К 12 месяцу наблюдения отмечен достоверно значимый прирост ОФВ1 в группе больных, получавших формотерол / беклометазон – на 21,0% ( $p=0,001$ ), ПСВ – на 19,7% ( $p=0,05$ ) относительно исходных значений и они были более выражены, чем в группе больных, получавших формотерол / будесонид, где прирост ОФВ1 составил 8,7% ( $p=0,05$ ), а ПСВ – 14,5% ( $p=0,021$ ).

Результаты отдаленных наблюдений показали хорошую переносимость, применяемых лекарственных препаратов к 6-12 месяцу лечения, достоверно более выраженную при применении фиксированной комбинации (формотерол / беклометазон) – по сравнению с применением свободной комбинации (формотерол / будесонид) ( $p1=0,05$ ) и с группой контроля ( $p3=0,05$ ), достоверно более низкое число побочных эффектов (осиплость голоса, тахикардия, кашель) ( $p1=0,05, p3=0,002$ ), значительное удобство применения одного ингалятора ( $p1=0,05, p3=0,002$ ) и при использовании больными формотерол / беклометазон. Во многих других работах авторы также указывают на более низкое количество побочных эффектов при применении комбинированных препаратов, прежде всего, с использованием технологии Модулит [70,75,85,86] .

Через 12 месяцев наблюдения в группе больных, принимавших формотерол/бекламетазон, процент допустивших критические ошибки при использовании ингалятора составил 11%, что на 14% меньше группы пациентов, принимавших комбинацию формотерол / будесонид.

Расчет фармакоэкономической эффективности показал, что использование фиксированных комбинаций снижает прямые и косвенные затраты на лечение по сравнению с применением тех же лекарственных средств в отдельных ингаляторах, т.е. является наиболее экономически выгодным, чем применение (формотерола фумарат и будесонида) в свободной комбинации.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с рядом экспериментальных и клинических исследований, проведенных ранее и доказывают, что на фоне улучшения комплаенса, применение фиксированной комбинации беклометазона дипропионат (БДП) + формотерол в виде дозированного аэрозольного ингалятора с использованием технологии Модулит, обеспечивающей высокий уровень легочной депозиции и равномерное распределение препарата в легких, пациентам правильно использующим ингалятор и не совершавшим критических ошибок, позволяет длительно получать поддерживающую дозу ИГКС, которая уменьшает признаки воспаления в дыхательных путях (способствует нормализации клинических и лабораторных показателей, показателей ФВД) и улучшает контроль заболевания.

## Выводы.

1. Противовоспалительный эффект применения фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и  $\beta$ 2-агониста (формотерол / беклометазон) достоверно превышает эффективность свободной комбинации (формотерол / будесонид), что выражается в нормализации показателей ФВД (прирост к 12 месяцу наблюдения ОФВ<sub>1</sub> составил 21,0% (p=0,001), ПСВ – 19,7% (p=0,05) на фоне улучшения клинических признаков обострения заболевания (уменьшение интенсивности по ВАШ кашля – на 4,6 балла, одышки – на 4,3 балла, удушье – на 4,3 балла), уменьшения среднего числа симптомов за сутки до 0,16 (p=0,005) и средней потребности в препаратах скорой помощи -0,2 (p=0,001).

2. Долгострочный прием ИГКС в фиксированной комбинации с использованием технологии «Модулит» в течение 12 месяцев позволил достичь полного контроля у 60% больных бронхиальной астмой на фоне приема более низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов.

3. Правильное использование ингалятора и наименьший процент критических ошибок (11%) зафиксирован у пациентов, принимающих фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов, что благоприятствует эффективному лечению, снижению обострений и значительному улучшению течения заболевания.

4. Назначение комбинированного ингаляционного препарата в фиксированной комбинации глюкокортикостероида и  $\beta$ 2-агониста в рекомендуемых дозах (200-400/12-24мкг/сутки в зависимости от уровня контроля над БА) безопасно и не вызывает снижения базального уровня кортизола крови.

5. Удобство применения комбинированного ингаляционного препарата в фиксированной комбинации, практически отсутствие побочных эффектов, с учётом фармакоэкономической эффективности (29.618,6 тыс. руб.)

способствует повышению приверженности пациентов к лечению бронхиальной астмы средней степени тяжести.

### **Практические рекомендации.**

1. В базисную терапию больных бронхиальной астмой средней степени тяжести рекомендуется включать комбинированный ингаляционный препарат с фиксированной комбинацией глюкокортикостероида и  $\beta_2$ -агониста (формотерол / беклометазон) в рекомендуемых дозах (200-400/12-24 мкг/сутки в зависимости от уровня контроля над БА), в режиме одного ингалятора, используя двукратный режим дозирования.

2. Для повышения комплаенса больным бронхиальной астмой с трудностями использования двух и более ингаляторов для снижения возможных побочных эффектов их частого использования и обеспечения необходимого дозирования глюкокортикостероидов, рекомендуется использовать фиксированную комбинацию глюкокортикостероида и  $\beta_2$ -агониста (формотерол / беклометазон) с использованием технологии «Модулит».

### **Перспективы дальнейшей разработки темы.**

Проведенное исследование нельзя считать исчерпывающим. Дальнейшего изучения требуют вопросы обеспечения более легкой для больных бронхиальной астмой технологии доставки комбинации ИГКС/  $\beta_2$ -агониста. Интересно было бы изучить возможности разного дозирования комбинации ИГКС/  $\beta_2$ -агониста у больных бронхиальной астмой тяжелого течения в зависимости от сроков достижения контроля. И в этой связи, обратить внимание на возможное трехкомпонентное сочетание лекарственных препаратов в одном ингаляторе с целью снижения

глюкокортикоидной нагрузки, снижении частоты использования ингаляторов, что будет уменьшать возможные осложнения от лечения.

### Список литературы.

1. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент контроля над бронхиальной астмой / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 93 -99.
2. Адо А.Д. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы / А.Д. Адо, П.К. Булатов // Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания : материалы к V межобластной научной конференции терапевтов / под ред. П.К. Булатова. –Ленинград, 1969. – С.258–265.
3. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (согласительный документ) / Н.И. Ильина [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 26-27.
4. Аллергологические аспекты в обследовании больных с аллергической бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом / С.Л. Петросян [и др.] // Организационные, диагностические и лечебные аспекты деятельности учреждений здравоохранения : сб. науч. тр. – Воронеж, 2005. – С. 130-134.
5. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – базисные противовоспалительные препараты для лечения бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская [и др.] // Consilium Medicum. –2013. – Т. 15, № 11. – С. 13-16.
6. Баур К. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких : пер. с нем. / К.Баур, А.Прейссер / под ред. И.В.Лещенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192с.
7. Баширова С.Б. Оптимизация режимов назначения ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у женщин с климактерическим синдромом на фоне заместительной

- гормонотерапии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / С.Б. Баширова ; ГОУ ВПО Дагестанская гос. мед. акад. – Махачкала, 2010. – 19с.
8. Безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 113-121.
  9. Белевский А.С. Бронхиальная астма: образовательные программы для больных как составная часть лечения : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / А.С. Белевский. – Москва, 2000. – 44 с.
  - 10.Белевский А.С. Сравнительная характеристика изменений кооперативности и качества жизни больных бронхиальной астмой при использовании различных способов доставки дозированных аэрозолей / А.С. Белевский, Н.Н.Мещерякова // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С.42-48.
  - 11.Белевский А.С. Форадилкомби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой.результаты всероссийской программы Фристайл 2 / А.С. Белевский, О.А. Цветкова // Практическая пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 29-34.
  - 12.Бэрнс П. Бронхиальная астма: пер. с англ. / П. Бэрнс, С. Годфри. – Москва : Бином, 2003. – 124с.
  - 13.Бронхиальная астма - все ли проблемы решены? / Н.М. Ненашева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 20. – С. 68-76.
  - 14.Бронхиальная астма: трудные и нерешенные вопросы / Г.Б. Федосеев [и др.] // Врач. – 2002. – № 11. – С. 3.
  - 15.Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева [и др.] // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 18-26.
  - 16.Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева [и др.] // Лечебное дело. – 2014. – № 7. – С. 2.

17. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 2-9.
18. Бронхиальная астма и обструктивное апноэ сна / С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. – С. 3-11.
19. Будневский А.В. Терапевтические подходы к контролю воспаления на уровне мелких бронхов при бронхиальной астме / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, Н. Олышева // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 85-94.
20. Бурлачук В.Т. Ингаляционные глюкокортикостероиды-основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы : метод.рек. для студ., интернов, клин. ординаторов, терапевтов и пульмонологов / В.Т. Бурлачук ; ВГМА им. Н.Н. Бурденко, каф. госпитальной терапии. – Воронеж, 2001. – 22с.
21. Бурлачук В.Т. Лечение бронхиальной астмы у взрослых в общей врачебной практике : учебное пособие / В.Т. Бурлачук, А.В. Будневский ; Федеральное агентство по образованию РФ ; Федеральное агентство по здравоохранению и соц. развитию РФ ; УМО по мед.и фарм. образованию вузов России; ВГМА РосЗДРАВА. – Воронеж : Б.и., 2006. – 56 с.
22. Веселова И.М. Клинические и фармакоэкономические аспекты рациональной терапии бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед.наук / И.М. Веселова ; Смоленская гос. мед. акад. – Смоленск, 2006. – 19с.
23. Влияние табакокурения на лечение бронхиальной астмы / А.Г. Козырев, О.Н. Титова О.Н., О.А. Суковская // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 25-31.

24. Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 2. С. 110-115.
25. Возможности применения отечественных бронходилататоров у больных бронхиальной астмой / А.Ф. Абубикиров [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 42-48.
26. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы / Н.М. Ненашева [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 6-2. – С. 16-26.
27. Воспаление -узловая проблема в понимании этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы / Н.И. Шавыкина [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 8.
28. Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме: от системного введения до небулайзерной терапии / Н.П. Княжеская [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 92-98.
29. Головачева Г.А. Сравнительный клинико-экономический анализ затрат на лечение бронхиальной астмы, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Головачева. – Благовещенск, 2010. – 114 с.
30. Гончаров Н.П. Кортикостероиды : метаболизм, механизм действия и клиническое применение / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова. – Москва : АдамантЪ, 2002. – 180 с.
31. Девликамова Т.А. Клиническая и фармако-экономическая эффективность лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Девликамова ; Ростовский гос. мед. ун-т. – Ростов на Дону, 2006. – 21с.
32. Евсеева И.П. Перспективы достижения контроля над бронхиальной астмой в амбулаторной практике г. Смоленска / И.П. Евсеева, А.А. Пунин // Врач аспирант. – 2012. – № 6.3(55). – С. 428-433.

33. Евсева И.П. Сравнительный анализ факторов, влияющих на достижение контроля над бронхиальной астмой в амбулаторной практике, и их прогностическая значимость : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Евсева. – , 2014, – 17 с.
34. Емельянов А.В. Терапевтические возможности ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой / А.В. Емельянов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 23-29.
35. Есауленко И.Э. Клинико-патогенетическое обоснование КВЧ-лазерной терапии аллергического ринита у больных бронхиальной астмой / И.Э. Есауленко, А.В. Никитин, О.Л. Шаталова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 238-241.
36. Зайнетдинова Г.М. Оптимизация диагностики и лечения сочетанных форм бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Зайнетдинова ; Казанский гос. мед. ун-т. – Казань, 2005. – 23с.
37. Здоровцева Т.А. Изучение эффективности и системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов при длительном применении у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Здоровцева ; Моск. мед. акад. – Москва, 2002. – 23 с.
38. Значение небулайзерной терапии беклометазонадипропионатом при бронхиальной астме / С.Н. Авдеев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 41-50.
39. Золоедов В.И. Влияние лекарственной непереносимости и терапии кортикостероидами на мишени иммунокорректоров при бронхиальной астме / В.И. Золоедов // Актуальные проблемы медицины : юбил. сб. науч. тр. – Воронеж, 1998. – С.260.
40. Золоедов В.И. Генетические маркеры крови и мишени иммунокоррекции у больных кортикозависимой бронхиальной астмой /

- В.И. Золоедов // Новые методы диагностики и исследования : сб.науч.тр.ВГМА. – Воронеж,1997. – Вып. 3. – С.28-29.
- 41.Золоедов В.И. Фармакологическая иммунокоррекция тимогеном и миелопидом в терапии кортикозависимой бронхиальной астмы / В.И. Золоедов // Средства и способы диагностики и лечения важнейших заболеваний : сб.науч.тр. – Воронеж, 1996. – С.78-79.
- 42.Золоедов В.И. Эффективность иммуностропной терапии бронхиальной астмы с сопутствующими осложнениями от кортикостероидной терапии / В.И. Золоедов // Терапия-2000 : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с международным участием,15-16 ноября 2000г. – Воронеж, 2000. – С.95-97.
- 43.Зуйкова А.А. Влияние лазеротерапии на изменение формы кристаллов плазмы крови и экспирата у больных смешанной кортикозависимой формой бронхиальной астмы / А.А. Зуйкова, А.В. Никитин // Актуальные проблемы лазерной медицины : тез.докл. Респ. науч.-практ. конф., Воронеж, 29-30 окт. 1998 г. – Воронеж, 1998. – С.21.
- 44.Зуйкова А.А. Клиническая эффективность лечения больных бронхиальной астмой с применением газообразного супероксида : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.А. Зуйкова ; Воронежская гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2000. – 25с.
- 45.Зырянов С.К. Фармакоэкономическая оценка терапии бронхиальной астмы форадиломкомби / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 41-49.
- 46.Ильина Н.И. Оценка эффективности и безопасности применения в клинической практике препарата фостер у больных бронхиальной астмой / Н.И. Ильина, К.С. Павлова // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 11. – С. 67-71.

- 47.Ильина Н.И. Эффективность и безопасность препарата фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике от имени исследовательской группы по оценке эффективности и безопасности препарата фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике («Эстафета») / Н.И. Ильина, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 82-90.
- 48.Иммунокорректирующее действие при лечении больных бронхиальной астмой экстракорпоральной модификацией лейкоцитов глюкокортикостероидами / В.М. Провоторов [и др.] // Производственная и клиническая трансфизиология: реальность и перспективы : сб. науч. тр. – Воронеж, 2007. – С. 222.
- 49.Ингаляционные глюкокортикостероиды и их комбинация с пролонгированными симпатомиметиками в достижении контроля над бронхиальной астмой / Н.П. Княжеская [и др.]// Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 29. – С. 14-23.
- 50.Ингаляционные кортикостероиды и их эффективность при лечении тяжелой формы бронхиальной астмы у детей и подростков / В.А. Платонова [и др.] // Современные технологии в здравоохранении и медицине : сб.науч.тр. – Воронеж, 2000. – С.126-127.
- 51.Ингаляционные кортикостероиды при лечении бронхиальной астмы у детей / В.А. Платонова [и др.] // День науки : материалы 12 обл. науч.-практ. конф., 25-26 апр. 2000г. – Липецк, 2000. – Ч. 1. – С.210-211.
- 52.Исаев Ю. Бронхиальная астма. Конвенциональные и неконвенциональные методы лечения / Ю. Исаев, Л. Мойсюк. –Москва : КУДИЦ-ПРЕСС, 2008. – 168 с.
- 53.Исследование эффективности метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами и ультрафиолетовым облучением в терапии бронхиальной астмы / В.М.

- Провоторов[и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95-98.
- 54.К вопросу о лечении больных бронхиальной астмой итоги и перспективы / Г.Б. Федосеев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 46.
- 55.Карпухина, Е.П. Динамика симптомов риносинуситов у больных бронхиальной астмой при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами / Е.П. Карпухина // Пульмонология : 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб.резюме, Москва,9-13 ноября 2001г. – Москва, 2001. – С.34.
- 56.Кислова Н.Е. Качество жизни и психологический статус больных бронхиальной астмой в комплексной оценке эффективности ингаляционной стероидной терапии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н.Е. Кислова ; Смолен. мед. акад. – Смоленск, 2003. – 21с.
- 57.Клиническая эффективность лечения больных бронхиальной астмой с применением метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами / В.М. Провоторов, Л.С. Свекло, И.А. Селина // Журнал теоретической и практической медицины. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 287-288.
- 58.Клиническое значение фармакологического влияния на воспаление в малых дыхательных путях при бронхиальной астме / Н.М. Ненашева [и др.] // Фарматека. –2012. –№ 15 , № 248. – С. 49-55.
- 59.Княжеская Н.П. Моноклональные антитела против *ige* (ксолар) - новый препарат для достижения контроля бронхиальной астмы.отбор пациентов и особенности лечения / Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова, А.С. Белевский // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 21. – С. 26-31.
- 60.Курбатова А.А. Качество жизни и особенности терапии бронхиальной астмы у больных с частыми острыми респираторными инфекциями :

- автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.А. Курбатова ; ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2013. – 23с.
- 61.Лечение больных бронхиальной астмой сочетанием ингаляционных глюкокортикоидов и бета2-агонистов пролонгированного действия / Н.В. Козлова [и др.] // Пульмонология – 1998 : сб.резюме. – Москва ,1998. – С.26.
- 62.Локальный аллергический ринит: миф или реальность? / Н.М. Ненашева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 20. – С. 8-14.
- 63.Лопухова В.А. Оптимизация фармакотерапии больных бронхиальной астмой на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования : автореф. дис. ... д-ра мед.наук / В.А. Лопухова ; ГБОУ ВПО Волгоградский гос. мед. ун-т. – Волгоград, 2013. – 46с.
- 64.Метод экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами при лечении больных бронхиальной астмой / В.М. Провоторов [и др.] // Скорая медицинская помощь : реальность и перспективы : сб. науч.-практ. работ. – Воронеж, 2006. – С. 77.
- 65.Мещерякова И.И. Роль пациента в процессе лечения бронхиальной астмы / И.И. Мещерякова, В.Г. Поливанов, А.С. Белявский // Атмосфера. – 2001. – № 2. – С. 23-25.
- 66.Многоликая бронхиальная астма - фенотипы и клиничко-патогенетические варианты / Г.Б. Федосеев // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 50-57.
- 67.Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. – Санкт-Петербург :Нордмедиздат, 2011. – 344 с.
- 68.Молотков А.О. Сравнительная бронхологическая характеристика бронхиальной астмы и ее сочетания с хроническим обструктивным

- бронхитом до и после ингаляционной стероидной терапии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А.О. Молотков ; Смолен. мед. акад. – Смоленск, 2000. – 20с.
- 69.Мониторинг бронхиальной астмы с применением электронной аускультации / В.Н. Абросимов, Е.В. Аронова, С.И. Глотов. // Врач – аспирант. – 2012. Т. 50, № 1.5. – С. 714-719.
- 70.Мурзина Р.Р. Клинико-генетическая значимость полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикостероидов и  $\beta$ 2-агонистов у детей с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Р.Р. Мурзина ; ФГБОУ ВПО Рос. ун-т дружбы народов. – Москва, 2014. – 23с.
- 71.Назарова Е.В. Новая альтернатива в терапии астмы - фиксированная комбинация беклометазонадипропионата/формотерола / Е.В. Назарова, Н.И. Ильина // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 6. – С. 27-30.
- 72.Назарова Е.В. Новая альтернатива в терапии астмы - фиксированная комбинация беклометазонадипропионата/формотерола / Е.В. Назарова, Н.И. Ильина // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 6. – С. 27-30.
- 73.Ненашева Н.М. Новая фиксированная комбинация (фостер) для длительного и безопасного контроля бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 6. – С. 68-74.
- 74.Никитин А.В. Клинико-патогенетическое обоснование лазеропунктуры в лечении аллергического ринита у больных бронхиальной астмой / А. В. Никитин, О.Л. Шаталова // Здоровьесбережение: теория и практика : материалы 23 межрегион. науч.-практ. конф., Липецк, 29 апр. 2013 г. – Липецк : Мистраль-Л, 2013. – С. 135-137.

- 75.Никитин А.В. Сравнительная эффективность ингаляционной глюкокортикостероидной терапии у больных бронхиальной астмой пожилого возраста / А.В. Никитин, Е.П. Карпухина, О.А. Лепухова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2.[Электронный ресурс]– Режим доступ:[http // www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.html).
- 76.Никифорова С.А. Применение различных ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме у детей / С.А. Никифорова, А.В. Почивалов // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. – Москва, 2006. – Вып. 6. – С. 126-127.
- 77.Никифорова С.А. Сравнительная эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей / С.А. Никифорова, А.В. Почивалов, Е.Ю. Волкова // Современные технологии восстановительной и курортной медицины в педиатрии : материалы науч.-практ. конф. – Воронеж : Научная книга, 2006. – С. 89-91.
- 78.Новые ингаляционные глюкокортикостероиды при бронхиальной астме / Н.П. Княжеская[и др.] // Врач. – 2012. – № 2. – С. 32.
- 79.Обострение бронхиальной астмы: лечение и профилактика / Н.М. Ненашева [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 29. – С. 1490-1495.
- 80.Объемная капнография в оценке легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, В.Н. Абросимов // Врач – аспирант. – 2017. - Т. 81, №2.1. – С. 163-169.
- 81.Огородова Л.М. АСТ – новый инструмент для оценки контроля над бронхиальной астмой / Л.М. Огородова, О.С.Кобякова // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 50 -53.
- 82.Огородова Л.М. Новая стратегия достижения контроля над астмой в действии / Л.М. Огородова,А.Б. Черняк, А.Ф. Иванов // Consiliummedicum :экстравыпуск. – 2008. – С. 6-11.

83. Особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и маркеры воспаления / Г.Б. Федосеев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 44-58.
84. Особенности нового ингаляционного комбинированного препарата мометазонафуроат/формотерол для лечения бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 39. – С. 16-22.
85. Оценка качества ведения больных бронхиальной астмой в амбулаторной практике / А.В. Емельянов, Г.Б. Федосеев, И.В. Цуканова // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 100.
86. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы / Н.М. Ненашева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 12-18.
87. Польша Н.Г. Эффективность ингаляционного кортикостероида будесонида при бронхиальной астме по данным цитоморфологической картины слизистой оболочки бронхов и индуцированной мокроты : автореф. дис. ... канд. мед.наук: / Н. Г. Польша ; Сибир. мед.ун-т. – Томск, 2004. – 23с.
88. Полякова С.Д. Опыт применения галотерапии при лечении больных с аллергическим ринитом, ассоциированным с бронхиальной астмой / С.Д. Полякова, Г.С. Остащенко, Т.В. Алексеева // Факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов - 20 лет : материалы науч.-практ. деятельности сотрудников факультета. – Воронеж, 2003. – С.253-256.
89. Преимущества комбинированных фиксированных препаратов в достижении контроля над бронхиальной астмой / Н.П. Княжеская [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 15 (268). – С. 44-48.

90. Приверженность лечению больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения / Н.М. Ненашева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 2-9.
91. Применение ингаляционных кортикостероидов при лечении бронхиальной астмы у детей / В.А. Платонова [и др.] // Пульмонология: 11 национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. резюме, Москва, 9-13 ноября 2001г. – Москва, 2001. – С.80.
92. Применение препаратов магния у больных аллергической бронхиальной астмой с ринитом / В.М. Провоторов [и др.] // Пульмонология : сб.резюме 13 нац.конгр.по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003 г. – Санкт-Петербург, 2003. – С.69.
93. Принципы подбора базисной терапии бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская [и др.] // Практическая пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 14-17.
94. Провоторов В.М. Бронхиальная астма. Хроническая обструктивная болезнь легких. Рецептурный минимум по внутренним болезням для студ. 4-го курса : метод.рекомендации для иностранных студентов / В.М. Провоторов, Г. Г. Семенкова ; ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2000. – 32с.
95. Провоторов В.М. Клиническая эффективность метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами и УФ-облучением в терапии бронхиальной астмы / В.М. Провоторов, Л.С. Свекло, Н.А. Скоркина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 296-299.
96. Пульмонология. Национальное руководство : краткое издание / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 768 с.

97. Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе atopической группы заболеваний / В.И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т.6, № 1. – С.98-105
98. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга / Г.Б. Федосеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 23-26.
99. Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 2014 / Н.М. Ненашева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 83-93.
100. Резолюция форума экспертов российского респираторного общества / Л.А. Горячкина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 122-123.
101. Результаты российского наблюдательного исследования фристайл (форадилкомби: эффективность, безопасность и комплаинс у пациентов с бронхиальной астмой) / А.Г. Чучалин [и др.] // Практическая пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 21-26.
102. Роль комбинированной терапии в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Н.П. Княжеская [и др.] // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 11. – С. 50-53.
103. Российское респираторное общество федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15-54.
104. Свободные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированных ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов в терапии бронхиальной астмы: результаты российских клинических исследований / Н.П. Княжеская [и др.] // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 11. – С. 67-73.

105. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой : дис. ... д-ра.мед. наук / Н.Ю. Сенкевич. – Москва., 2000. – 408 с.
106. Сенкевич Н.Ю. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой / Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 53-61.
107. Сенкевич Н.Ю. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой / Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2001. – № 6. – С. 25–28.
108. Симонова О.И. Новая лекарственная форма в терапии бронхиальной астмы: фиксированная комбинация формотерола и беклометазона / О.И. Симонова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 136-139.
109. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких :по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А.С. Белевский [и др.] // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 12-19.
110. Скоков М.В. Оптимизация контроля над заболеванием у больных бронхиальной астмой средней тяжести в общей врачебной практике : автореф. дис. ... канд. мед.наук / М.В. Скоков ; ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2013. – 20с.
111. Смирнова М.С. Ингаляционная терапия в пульмонологии : учеб.пособие для системы послевузов. подгот. врачей / М.С. Смирнова, А.Н. Кузнецов, Н.В. Меньков ; Нижегород. мед. акад. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2003. – 114с.
112. Современная стратегия и тактика бронхолитической терапии для больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких /

- Е.И. Шмелев [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 5. – С. 28-32.
113. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед / А.С. Белевский [и др.] // Астма и аллергия. – 2013. – № 1. – С. 14.
114. Современные ингаляционные устройства, применяемые в лечении бронхиальной астмы / Е.П. Терехова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 39. – С. 24-39.
115. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей / С.Н. Авдеев [и др.] // Практическая пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 15-26.
116. Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 143-150.
117. Сравнительная эффективность ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме у детей / Г.Н. Брежнев [и др.] // Пульмонология 2005: сб. тез. 15 Нац. конгр. по болезням органов дыхания, Москва, 29 нояб. - 2 дек. 2005 г. – Москва, 2005. – С. 290.
118. Терапия бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом в общей врачебной практике / В.Т. Бурлачук [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 486-490.
119. Терапия бронхиальной астмы согласно современным национальным и международным руководствам / Н.М. Ненашева [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 4. – С. 42-48.
120. Терехова Е.П. Оптимизация терапии аллергического ринита: создание профилактического барьера на слизистой оболочке носа / Е.П.

- Терехова, Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 44. – С. 24-31.
121. Терских А.П. Современные устройства для ингаляций / А.П. Терских, Е.В. Кузнецова, И.В. Моргачева // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития : материалы 1 Междунар. науч.-практ. конф. , Краснодар, 26 февр. 2013 г. – Краснодар : Априори, 2013. – С. 128-132.
122. Туев А.В. Бронхиальная астма (иммунитет, гемостаз, лечение) / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – Пермь : ИПК"Звезда", 2001. – 220с.
123. Уровень контроля бронхиальной астмы на амбулаторном этапе ведения больных / Б.А. Черняк [и др.] // 16 Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 2 Конгресс Евроазиатского Респираторного Общества : сб. тр. Конгресса. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 33.
124. Уровень контроля у больных бронхиальной астмой в клинической практике / И.В.Демко[и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 76 -79.
125. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин[и др.] – Москва, 2013. – 43 с.
126. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б.Федосеев, Г.П. Хлопотова. – Ленинград: Медицина, 1988. – 272 с.
127. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма как способ психологической адаптации к микросоциальной среде / Г.Б.Федосеев, С.Ю.Куприянов // Тер.архив. – 1985. – № 5. – С. 31-36.
128. Федосеев Г.Б. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы / Г.Б. Федосеев, О.В. Коровина, Н.Г. Тениина // Тер.архив. – 1977. – № 6. – С. 51-55.
129. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов / Г. Б. Федосеев. – Санкт-Петербург : Мед.информ. агентство, 1995. – 336с.

130. Федосеев Г.Б. Первые итоги и перспективы донозологической диагностики и первичной профилактики бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний / Г.Б. Федосеев, В.С. Баранов, О.В. Лаврова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 2. – С. 54.
131. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы : актовая речь / Г.Б.Федосеев. – Ленинград, 1982. – 28 с.
132. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2-11.
133. Физиология человека : учеб.для студ. мед. вузов / С. Н. Покровский [и др.] / под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2003. – 656 с.
134. Фостер – новый комбинированный препарат для лечения бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская [и др.] // ConsiliumMedicum. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 33-37.
135. Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы /Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов // Фарматека. – 2015. - №10(303). – С. 12-15.
136. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Ж.А. Миронова, Е.И. Всеволодская, В.И. Трофимов, А.С. Улитина, С.Н. Пчелина, М.В. Дубинина, С.Д. Горбунова, А.Л. Акопов // Пульмонология. – 2017. –Т. 27, №1. – С. 7-12.
137. Целевая терапия бронхиальной астмы с помощью антагонистов лейкотриеновых рецепторов / Н.М. Ненашева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 46-54.
138. Цой А.Н. Бронхиальная астма: новые решения / А. Н. Цой, В. В. Архипов. – Москва : МИА, 2007. – 320 с.

139. Что определяет эффективность и безопасность применения ингаляционных ГКС в поддержании контроля над симптомами астмы / А.Н. Цой [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 2. – С. 37-43.
140. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (Белая книга) / А.Г.Чучалин // Рус.мед. журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 53-58.
141. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма / А.Г.Чучалин. – Москва : Медицина. 1985.–160с.
142. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия /А.Г.Чучалин // ConsiliumMedicum. Экстравыпуск. – 2010. – С. 11–12.
143. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – Москва : Русский врач, 2001. – 144с.
144. Шайдарова В.А. Клиническая эффективность клинического применения кортикостероидов в малых дозах при хроническом бронхите / В.А. Шайдарова // Актуальные вопросы современной медицины : сб.науч.работ молодых ученых. – Воронеж, 1993. – С.32.
145. Шарапова Ю.А. Качество жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от применяемых стандартных схем лечения и психокоррекции : дис. ... канд. мед.наук / Ю.А. Шарапова ; ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2006. – 115с.
146. Шаталова О.Л. Изменение цитокинового спектра сыворотки крови у больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом под влиянием КВЧ- лазерной терапии / О.Л. Шаталова // Применение лазеров в медицине и биологии : материалы 35 Междунар. науч.-практ. конф., Харьков, 25-28 мая 2011 г. – Харьков, 2011. – С. 141-143.
147. Шаталова О.Л. Лазеропунктура в комплексном лечении аллергического ринита у больных бронхиальной астмой / О.Л.

- Шаталова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 22-27.
148. Шмелев Е. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии / Е. Шмелёв, Н. Шмелёва // Врач. – 2012. – № 2. – С. 19.
149. Эффективность и безопасность комбинированного препарата фостер у больных бронхиальной астмой в реальной клинической практике / А.С. Белевский [и др. ] // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 57-63.
150. Эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов при стероидном варианте бронхиальной астмы / Е.П. Карпухина [и др.] // Пульмонология : сб.резюме 12 нац. конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 11-15 ноября 2002 г. – Москва, 2002. – С.57.
151. Эффективность метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами и УФ-облучением в терапии бронхиальной астмы / В.М. Провоторов[и др.] // 21 Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр., Москва, 2011. – Москва, 2011. – С. 60.
152. A comparative study of various tests of normality / S.S. Shapiro [et al.] // J. Amer. Stat. Assoc. – 1968. – N63. – P.1343-1372.
153. Adherence to treatment: Assessment of an unmet need in asthma / I.Baiardini [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2006. – Vol.16. – P.218–223.
154. Alexander F. Current problems in psychosomatic medicine / F. Alexander // Psychosomatics. – 1964. – Vol. 5, N 2. – P. 330-347.
155. Aronson J.K. Compliance, concordance, adherence / J.K. Aronson // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2007. – Vol. 63, N 4. – P. 383–384.

156. Association of asthma control with health care utilization and quality of life / W.M. Vollmer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, N 5, Pt. 1. – P. 1647-1652.
157. Asthma control and differences in management practices across seven European countries / P.A. Vermeire[et al.] // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96. – P. 142– 149.
158. Asthma Control. Test Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists / M. Schatz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, N 3. – P.549–556.
159. Atkinson J. W. An introduction to motivation / J.W.Atkinson. – Princeton ; N.Y. : Van Nostrand, 1964. –360 p.
160. Bateman E.D. Treatment adherence in asthmatic patients: the last frontier? / E.D. Bateman // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1269–1270.
161. Bellamy D. Poor perceptions and expectations of asthma control: results of the International Control of Asthma Symptoms (ICAS) survey of patients and general practitioners / D. Bellamy, T. Harris // *Prim. Care Respir.J.* – 2005. – Vol.14. – P. 252– 258.
162. Bjermer L. Evidence-based recommendations or «Show me the patients selected and I will tell you the results» / L. Bjermer // *Respir. Med.* – 2006. – Vol.100, N 1. – P.17–21.
163. Borsari B. Effects of a brief motivational intervention with college student drinkers / B. Borsari, K.B. Carey // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2000. – Vol. 68, N 4. – P. 728-733.
164. Boulet L.P. Asthma education what has been its impact? / L.P. Boulet // *Can. Respir. J.* – 1998. – Vol. 5. – P. 91-96.
165. Boulet L.P. How should we quantify asthma control? A proposal / L.P. Boulet, V. Boulet, J. Milot // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, N 6. – P. 2217-2223.

166. Braman S.S. The global burden of asthma / S.S. Braman // *Chest*. – 2006. – Vol. 130, N 1. – P. 4-12.
167. Brauholtz D.A. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a «trial effect» / D.A. Brauholtz, S.J. Edwards, R.J. Lilford // *J. Clin. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 217–224.
168. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.A. Calverley[et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 659–664.
169. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study / E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844.
170. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study / E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836–844.
171. Chaloult L. La thérapie cognitivo-comportementale: théorie et pratique / L. Chaloult. – Montréal : Gaëtan Morin, 2008. – 360 p.
172. Clinical estimation of fetal weight and the Hawthorne effect / N.S. Fox [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 141, N 2. – P. 111-114.
173. Clinical management of asthma in 1999 : the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K.F. Rabe [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P.802-807.
174. Cochrane G.M. Compliance and outcomes in patients with asthma / G.M. Cochrane // *Drugs*. – 1996. – Vol. 52, N 6. – P. 12-19.
175. Comparison of various methods for reading maximal expiratory flow-volume curves / R. Peslin[et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 119. – P. 271-277.
176. Concordance is not synonymous with compliance or adherence / J.S. Bell [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 64, N 5. – P. 710–711.

177. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease / S. Croisant // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2014. – Vol. 795. – P. 1729.
178. Current control and future risk in asthma management / E.J. Sims [et al.] // *Allergy. Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 217–225.
179. D’Urzo A. The GOAL study / A. D’Urzo // *Can. Fam. Physician*. – 2006. – Vol. 52, N 2. – P. 187-189.
180. Derogatis L.R. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation / L.R. Derogatis, P.A. Cleary // *J. Clin. Psychol.* – 1977. – Vol. 33. – P. 981–989.
181. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test / A.H. Liu [et al. ] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119, N 4. – P. 817-825.
182. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E.F.Juniper [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 902–907.
183. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113, N 1. – P. 59-65.
184. Drug compliance and adherence to treatment / T. Manmohan [et al.] // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. – 2012. – Vol. 1, N 3. – P. 142-159.
185. Dunbar J. Treatment adherence in chronic disease / J. Dunbar, M.K. Mortinner-Stephens // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2002. – Vol. 54, N 1. – P. P. 57-60.
186. Effectiveness of combination therapies: real-world versus randomized controlled trials / D. Price [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2010. – Vol. 19. – P. 13.

187. Elliott R.A. Standardised assessment of patients' capacity to manage medications: a systematic review of published instruments / R.A. Elliott, J.L. Marriott // *BMC Geriatr.* – 2009. – Vol. 9. – P. 27.
188. Evaluation of asthma control: a questionnaire-based survey in China / N. Su [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2014. – Vol. 127, N 11. –P. 2030-2036.
189. Festinger L. A. *Theory of Cognitive Dissonance* . L.A. Festinger. – Stanford, California:Stanford University Press, 1957. – 291 p.
190. Field C. *Brief Motivational Interventionsm : an Introduction* / C. Field [et al.] // *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care:* – 2005. – Vol. 59, N 3. – P. 21-26.
191. Franke G.H. *SCL–90–R. Die Symptomcheckliste von Derogatis* / G.H. Franke [et al.] // *Deutsche Version.* Gettingen: Testzentrale, 2002. – 329 p.
192. Giraud V. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability / V.Giraud, N.Roche // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19. – P. 246– 251.
193. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016* // [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
194. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2095–2128.
195. Hathaway S.R. *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* / S.R. Hathaway, J.C. McKinley. – Minneapolis, 1960. – 72 p.
196. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving / G. Howell // *J. Asthma.* – 2008. – Vol. 45, N 9. – P. 723-729.

197. Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire / E.F. Juniper [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2006. – Vol. 100. – P. 616–621.
198. Improving quality of care and guideline adherence for asthma through a group self-assessment module / K. Elward [et al.] // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2014. – Vol. 27, N 3. – P. 391-398.
199. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey / R.J. Adams [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, N 1. – P. 58-64.
200. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma / J.M. Foster [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1260–1268.
201. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists / V. Giraud [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105. – P. 1815–1822.
202. Integrated care for asthma: matching care to the patient / L.M. Osman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9, N 3. – P. 444-448.
203. Internet-based self-management plus education compared with usual care in asthma: a randomized trial / V. Van der Meer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 110–120.
204. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study / B.E. Chipps [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, N 2. – P. 332-342.
205. King G. Making the most of statistical analyses: improving interpretation and presentation /G.King, M.Tomz, J. Wittenberg // *Amer. J. Polit. Sci.* – 2000. – Vol. 44, N 2. – P. 341–355.

206. Lawton-Smith S. Patient adherence with antidepressant treatment / S. Lawton-Smith // *The British Journal of Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181. – P. 78.
207. Liam C.K. Satisfaction level and asthma control among Malaysian asthma patients on Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) in the primary care setting (SMARTTEST study) / C.K. Liam [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2014. – Vol. 32, N 2. – P. 145-152.
208. Linden M. Compliance and treatment outcome of antidepressant therapy in private psychiatric practice / M. Linden, G. Schussler // *Pharmacopsychiatry*. – 1986. – Vol. 19. – P. 255-256.
209. Lindner P.S. Gender differences in asthma inhaler compliance / P.S. Lindner, A.J. Lindner // *Conn. Med*. – 2014. – Vol. 78, N 4. – P. 207-210.
210. Madsen K.B. Modern theories of motivation / K.B. Madsen. – Copenhagen :Munksgaard, 1974. – 159 p.
211. McClelland D.C. Assessing Human Motivation / D.C. McClelland. – New York : General Learning Press, 1971. – 520 p.
212. McLean W. An adherence study of prescription refill data, with and without a periodic patient education program / W. McLean // *Can. Pharm. J*. – 2007. – Vol. 140, N 2. – P. 104-106.
213. Measuring compliance with inhaled medication in asthma / J.A. Coutts [et al.] // *Arch. Dis. Child*. – 1992. – Vol. 67, N 3. – P. 332-333.
214. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers / N.A. Hanania [et al.] // *Chest*. – 1994. – Vol. 105, N 1. – P.111-116.
215. Miller W. R. Motivational interviewing in relational context // W.R. Miller // *American Psychologist*. – 2010. – Vol. 65, N 4. –P. 298-299.

216. Miller W.R. MI and psychotherapy / W.R. Miller // *Motivational Interviewing: Training, Research, Implementation, Practice.* – 2012. – Vol. 1. – P. 2-6.
217. Miller W.R. Motivational interviewing with problem drinkers / W.R. Miller // *Behavioral Psychotherapy.* – 1983. – Vol. 11. – P. 147-172.
218. Miller W.R. Toward a theory of motivational interviewing / W.R. Miller, G.S. Rose // *American Psychologist.* – 2009. – Vol. 64. – P. 527-537.
219. Motivational interviewing and the stages of change / Di Clemente C.C. [et al.] // *Motivational interviewing: Preparing people for change.* – 2 ed. – New York, 2002. – P. 201-216.
220. Motivational interviewing in medical and public health settings / K. Resnicow[et al.] // *Motivational interviewing: Preparing people for change.* – 2nd ed. – New York, 2002. – P. 251-269.
221. Neurotic symptom dimensions as perceived by psychiatrists and patients of various social classes / L.R. Derogatis [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1971. – Vol. 24. – P. 454–464.
222. Ngoh L.N. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence / L.N. Ngoh // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2003. – Vol. 49, N 5. – P. 132–146.
223. Non-adherence and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure / C.M.J. Cline [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 1999. – Vol. 1, N 2. – P. 145–149.
224. Noncompliance with scheduled appointments in hypertensive patients: profile of noncompliant patient / F. Pineiro-Chousa [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* – 1998. – Vol. 10. – P. 669-672.
225. Osborne M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study / M. Osbornew, M.

- Deffebach // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 92, N 1. – P. 3-4.
226. Osterberg L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 487-497.
227. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps / E. Bateman [et al.] // *Respir. Resh.* – 2011. – Vol. 12. – P. 38.
228. Overall asthma control and future risk / E.D. Bateman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, N 3. – P. 600 -608.
229. Patient adherence in the treatment of depression / S. Pampallona[ et al. ] // *British Journal of Psychiatry.* – 2002. – Vol. 180. – P. 104-109.
230. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice / S. Pedersen // *Prim. Care Respir. J.* – 2010. – Vol. 19. – P. 3–9.
231. Pheulpin M.C. Extensive psychological study in patients with asthma / M.C. Pheulpin // *Rev. Pneumol. Clin.* – 1996. – Vol. 52, N 4. – P. 235-242.
232. Potoczek A. Difficult asthma, stress and panic disorder / A. Potoczek // *Psychiatr. Pol.* – 2005. – Vol. 39, N 1. – P. 51-66.
233. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK / P. Demoly [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 18, N 112. –P. 105–112.
234. Psychosomatic symptoms in asthmatic children and adolescents / M. Weder [et al.] // *Agents. Actions. Suppl.* – 1993. – Vol. 40. – P. 27-37.
235. Reddel H.K. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? / H.K. Reddel // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59, N 11. –P. 922-924.
236. Rees J. Asthma control in adults / J. Rees // *British Medical Journal.* – 2006. – Vol. 332. – P. 767-771.

237. Relationship among self-reported noncompliance, symptomatology and psychological variables in patients with asthma / C. Put [et al.] // *J. Asthma*. – 2000. – Vol. 37, N 6. – P. 503-510.
238. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years / P. Demoly [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 66–74.
239. Ritz T. Probing the psychophysiology of the airways: physical activity, experienced emotion, and facially expressed emotion / T. Ritz // *Psychophysiology*. – 2004. – Vol. 41, N 6. – P. 809-821.
240. Santschi V. Electronic monitors of drug adherence: tools to make rational therapeutic decisions / V. Santschi // *Journal of hypertension*. – 2009. – Vol. 21, N 11. – P. 2294–2295.
241. Sifneos P.E. The prevalence of alexithymic characteristics in psychosomatic patients / P.E. Sifneos // *Psychother. Psychosom.* – 1973. – Vol. 22. – P. 255–262.
242. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice / K.P. Chapman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31, N 2. – P. 320-325.
243. Taylor G.J. Alexithymia: concept, measurement and implications for treatment / G.J. Taylor // *Am. J. Psychiatr.* – 1984. – Vol. 141, N 6. – P. 725-732.
244. Technique training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs) / A. Hardwell [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2011. – Vol. 20. – P. 92–96.
245. The asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline – defined asthma control: analysis of multinational cross-sectional survey / M. Thomas [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2009. – Vol. 18. – P. 41-49.
246. The effect of cost on adherence to prescription medications in Canada / M.R. Law [et al.] // *CMAJ*. – 2012. – Vol. 184, N 3. – P. 297-302.

247. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program / M. Masoli[et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, N 5. – P. 469–478.
248. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program / M. Masoli [et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, N 5. – P. 469–478.
249. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial / R. McCarney [et al.] // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 30.
250. The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment / J. Haughney [et al.] // *Prim. Care. Respir. J.* – 2004. – Vol. 13. – P. 28–35.
251. The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale // *Br. J. Psychiatry*. – 1976. – Vol. 128. – P. 280-289.
252. Thomas L. L. Medication adherence and its connection with depression and lifestyle medicine / L.L. Thomas // *American journal of lifestyle medicine*. – 2010. – Vol. 4, N 5. – P. 413-415.
253. Tilson H.H. Adherence or compliance? Changes in terminology / H.H.Tilson // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 161–162.
254. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey / P. Demoly[et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 150–157.
255. Usmani O.S. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control / O.S. Usmani // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 6, N 5. – P. 376-388.
256. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire / E.F. Juniper [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115, N 5. – P. 1265-1270.

257. Validation, measurement properties and interpretation of the Asthma Control Questionnaire in children / E.F. Juniper [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 36. – P. 1410-1416.
258. VanSchayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma / O.C. Van Schayck // *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group.* – 2013. – Vol. 22, N 2. – P. 239-243.
259. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys / K.F. Rabe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 40–47.
260. Yerkes R. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation / R. Yerkes, J. Dodson // *J. Comp. Neurol. Psychol.* – 1908. – Vol. 18. – P. 459–482.
261. Zweben A. Motivational interviewing and treatment adherence. / A. Zweben, A. Zuckoff // *Motivational interviewing: Preparing people for change.* – 2 ed.. – New York, 2002. – P. 299-319.