

УДК: 616.248-085-036.8

БАГАТОЦЕНТРОВЕ ОБСЕРВАЦІЙНЕ ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЕРЕХОДУ З ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТУ БУДЕСОНІД/ФОРМОТЕРОЛ ТУРБУХАЛЕР® НА ПРИЙОМ ПРЕПАРАТУ БУДЕСОНІД/ФОРМОТЕРОЛ ІЗІХЕЙЛЕР®

Йорген Зюк^{1,2,3}, Інес Вінге⁴, Мікаель Зерберг⁵, Мікко Вахтерісто⁶, Паула Рютіле⁷

¹Кафедра нейробіології, медичних наук і суспільства, Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція

²Академічний центр первинної медичної допомоги, Стокгольм, Швеція

³Департамент жіночого і дитячого здоров'я, Упсальський університет, Уппсала, Швеція

⁴Відділення астми, алергій і хвороб легень, госпіталь Лідінге, Лідінге, Швеція

⁵Компанія «Orion Pharma», Соллентуна, Швеція

⁶Корпорація «Orion», компанія «Orion Pharma», Куопіо, Фінляндія

⁷Корпорація «Orion», компанія «Orion Pharma», Еспо, Фінляндія

Резюме. Вступ. В умовах реальної клінічної практики астма залишається погано контрольованим захворюванням, що значно впливає на якість життя пацієнтів. Препарат Будесонід/Формотерол (Б/Ф) Ізіхейлер® продемонстрував аналогічні препарату Будесонід/Формотерол (Б/Ф) Турбухалер® сталість дози, терапевтичну еквівалентність і еквівалентну бронхолітичну ефективність, проте до теперішнього часу не з'явилось реальних порівнянь досвіду пацієнтів, які перейшли з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Основна мета цього проведеного в умовах реальної клінічної практики неінтервенційного неекспериментального дослідження полягає у тому, щоб продемонструвати збереження ступеня контролю симптомів астми при переході дорослих пацієнтів з персистуючою астмою, що спостерігаються в установах первинної медичної допомоги Швеції, з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Методи. Під час першого відвідування були зареєстровані первинні демографічні дані та очікувані результати, після чого пацієнти, що відповідали вимогам для участі у дослідженні, були переведені на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Дослідження передбачало контрольне відвідування (друге відвідування) і підсумковий огляд (третє відвідування) по закінченню 12 тижнів. Ступінь контролю симптомів астми оцінювався за допомогою тесту контролю астми (*Asthma control test*, АСТ-тест) та міні-опитувальника оцінки якості життя у хворих на бронхіальну астму (AQLQ-опитувальник), також вивчалась функція зовнішнього дихання, а учасники дослідження і дослідники заповнювали опитувальники, відповідаючи на питання, що стосуються зручності використання і навчання. До групи пацієнтів, що перебувають на лікуванні, було включено 117 пацієнтів; 81 (64,8 %) з них — жінки. Результати. Під час третього відвідування препарат Б/Ф Ізіхейлер® продемонстрував не меншу результативність, ніж препарат Б/Ф Турбухалер®; середнє розходження у зміні відносно результатів спочатку проведеного АСТ-тесту було статистично значущим (19,0 балів і 20,8 бвлів відповідно; $p < 0,0001$) і для препарату Б/Ф Ізіхейлер® відповідало критеріям відсутності меншої ефективності, перевищуючи на 1,5 бала аналогічний показник контрольного продукту. На момент включення у дослідження астма добре контролювалася у 62 (53,0 %) пацієнтів, а під час третього відвідування число таких пацієнтів збільшилося до 83 (70,9 %). Після лікування препаратом Б/Ф Ізіхейлер® у пацієнтів було відзначено статистично значуще поліпшення стану, що підтверджувалося балами, отриманими в результаті заповнення міні-AQLQ-опитувальника, при цьому функція зовнішнього дихання залишалася стабільною протягом всього періоду лікування. Правила прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® виявилися легкими для засвоєння, так само як і спосіб приготування препарату до прийому. Висновок. Дане проведене в умовах реальної клінічної практики неінтервенційне неекспериментальне дослідження за участю дорослих пацієнтів, хворих на персистуючу астму, демонструє рівний або більш високий ступінь контролю симптомів

захворювання при переході з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Додаткове дослідження з безпосереднім зіставленням варіантів лікування могло б допомогти досягти більш глибокого розуміння переваг переходу з одного інгалятора на інший.

Ключові слова: астма, контроль симптомів астми, техніка інгаляції, вибір інгалятора, перехід з одного інгалятора на інший, Будесонід/Формотерол Турбухалер®, Будесонід/Формотерол Ізіхейлер®.

Астма та Алергія, 2021, № 1, С. 58–68.

Вступ

Астма є поширеним хронічним захворюванням дихальних шляхів, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і супроводжується їх гіперчутливістю. Згідно з інформацією Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (організація GINA) дане захворювання є широко поширеною недугою, від якої страждають 1-16 % населення у різних країнах світу [1]. У кінці двадцятого століття, навіть після визнання зростання рівня обізнаності про захворювання і його діагностику, ступінь поширеності та рівень захворюваності на астму збільшилися у багатьох регіонах світу [2, 3]. За результатами проведеного у 2009 році в Західній Швеції дослідження поширеність діагностованої терапевтами астми оцінювалася у 8,3 %, що робить її одним з найпоширеніших захворювань у Швеції [4].

Хоча клінічні дослідження і показують, що контроль симптомів астми може бути забезпечений, у реальній клінічній практиці дане захворювання все ще є погано контрольованим і в багатьох країнах продовжує залишатися загрозою для здоров'я суспільства [5, 6]. Насправді, незважаючи на наявність усталених протоколів лікування [1], багато пацієнтів, хворих на астму, все ще відчувають стійкі симптоми погано контрольованого захворювання [7, 8], які часто виникають під час загострення бронхіальної астми [9]. У Швеції пацієнти з частими загостреннями астми зазвичай належать до вікової категорії людей похилого віку, у більшості випадків є жінками і мають високу поширеність супутніх захворювань; а недавні висновки Янсона зі співавт. дають підстави вважати, що у шведській системі охорони здоров'я необхідно здійснити певні поліпшення для більш оптимального управління симптомами астми у даних підгрупах пацієнтів [10]. В цілому, клінічна реальність така, що астма погано контролюється у значної кількості пацієнтів, накладаючи певні обмеження на спосіб життя, створюючи певні психологічні і соціальні наслідки та значним чином погіршуючи якість життя пацієнтів [9, 11, 12].

Інгаляція рекомендується як основний шлях введення лікарського засобу, що використовується для лікування астми [11]. Однак, на ефективності інгаляційного лікарського засобу можуть негативно позначатися такі чинники, як вік, стать, ступінь навченості, техніка інгаляції, тип інгалятора, що використовується, і багато інших чинників [13, 14]. Є безліч документальних підтверджень того, що засто-

сування недостатньо оптимальної техніки інгаляції може мати клінічні наслідки, впливаючи на ефективність лікування і подальший контроль симптомів захворювання [15].

Препарат Буфомікс Ізіхейлер® (виробництва компанії «Orion Pharma», Еспо, Фінляндія) — це багаторазовий інгалятор сухого порошку, схвалений у декількох європейських країнах для комбінованого введення будесоніду і формотеролу для лікування астми у дорослих і підлітків (від 12 до 17 років) [16, 17]; лікарська форма м'якої дії (80/4,5 мкг) також схвалена у Швеції для прийому дітьми віком з 6 років [18]. Комбінована терапія будесонідом (інгаляційним кортикостероїдом) і формотерол фумаратом (beta2-адренергічним агоністом пролонгованої дії) (Б/Ф) продемонструвала адитивний ефект у полегшенні симптомів астми [19]. Препарат Б/Ф Ізіхейлер® при співставленні з препаратом Симбікорт Турбухалер® (виробництва компанії «AstraZeneca», Кембридж, Великобританія) продемонстрував подібну сталість дози при клінічно значущих швидкостях потоку повітря під час дихання [20]. У даному дослідженні використовувалися значення швидкості потоку повітря, зафіксовані у пацієнтів з астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) Мальмбергом і співавт., що повідомляють про схожу з препаратом Турбухалер® залежність швидкості потоку в лабораторних умовах [21]. Терапевтична еквівалентність і еквівалентна бронхорозширююча ефективність двох інгаляторів також розглядалися у фармакокінетичних дослідженнях і дослідженнях кореляційного моделювання в лабораторних умовах на живих організмах [22], у той час як еквівалентна бронхорозширююча ефективність була також продемонстрована в рандомізованому однодозовому 4-періодному перехресному дослідженні [23]. Реальна клінічна ефективність препарату Б/Ф Ізіхейлер® в лікуванні астми у дорослих амбулаторних пацієнтів у повсякденній клінічній практиці була також підтверджена нерандомізованими відкритими непорівняльними дослідженнями, проведеними у Польщі та Угорщині [24, 25]. Проте, поки що не було проведено досліджень зі стратифікацією за попереднім лікуванням, а, отже, немає реальних порівнянь по досліджуваній категорії пацієнтів, які перейшли з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®.

Наявні дані свідчать про те, що пацієнти з астмою і терапевти у шведській загальній медичній

практиці неохоче переходять на інший інгалятор сухого порошку [26]. Так у звіті за результатами дослідження Екберг-Янссона зі співавт. повідомляється, що перехід на використання іншого інгалятора, особливо без отримання первинної консультації терапевта, супроводжувався зниженням ступеня контролю симптомів астми, що призводило до більш високої частоти загострень і частіших амбулаторних відвідувань медичного закладу, у порівнянні з випадками, коли не змінювався інгалятор, що використовується. Результати рандомізованих контрольованих досліджень не можуть передбачити значимість переходу пацієнтів на використання іншого інгалятора в реальній клінічній практиці, де на ефективність можуть впливати техніка інгаляції та характеристики інгалятора [27]. Крім того, задоволення пацієнта і терапевта використанням інгалятора є важливим фактором, що визначає дотримання режиму лікування і його результати. Отже, існує необхідність у дослідженнях, що проводяться в умовах реальної клінічної практики за участю пацієнтів, хворих на астму, які були б присвячені порівнянню різних інгаляторів з точки зору простоти їх використання, часу, необхідного для навчання техніці інгаляції, приймання і уподобань пацієнта або лікаря.

Описане дослідження проводилося в умовах реальної клінічної практики в семи центрах первинної медичної допомоги у Швеції. Мета полягала в тому, щоб визначити, чи зберігається ступінь контролю симптомів астми (тобто чи не знижується вона) після переходу з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®.

Матеріали та методи дослідження

Учасники дослідження

Пацієнти з персистуючою астмою приймали участь в описаному багатоцентровому неінтервенційному непорівняльному проспективному неекспериментальному дослідженні, що проводилося у Швеції. У дослідженні приймали участь дорослі

пацієнти, що розмовляють шведською мовою, яким раніше був поставлений діагноз астми (згідно з терапевтичними рекомендаціями), і які регулярно приймали препарат Б/Ф Турбухалер® протягом не менше 6 місяців. Пацієнти виключалися з дослідження, якщо вони брали участь у будь-якому іншому дослідженні, проявляли гіперчутливість до будь-якого інгредієнта вдихуваного препарату, виявлялися вагітними або годували груддю. Пацієнти з нестабільною формою астми (у разі більш ніж трьох періодів прийому пероральних стероїдів протягом минулого року або госпіталізації через загострення астми за останні 6 місяців) також були виключені з дослідження. Крім того, пацієнти з виявленою алергією на пилок були виключені з участі у дослідженні протягом сезону цвітіння рослин у Швеції.

Відбір пацієнтів для участі у дослідженні здійснювався після підтвердження того, що організатор дослідження планує дотримуватися місцевих списків цільових рекомендацій, згідно з якими рекомендується прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. На цьому етапі пацієнтам було поставлено питання, чи бажають вони взяти участь у дослідженні і перейти з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®.

Процедури і лікарські засоби, використані при проведенні дослідження

Описане відкрите проспективне дослідження проводилося в умовах реальної клінічної практики в семи центрах первинної медичної допомоги у центрі і на півдні Швеції, а огляди в ході дослідження проводилися під час візитів пацієнтів до лікаря чи медсестри. Це неінтервенційне непорівняльне неекспериментальне дослідження проводилося у період з 21 грудня 2015 року по 9 грудня 2017 року.

Основна мета полягала у тому, щоб продемонструвати збереження ступеня контролю симптомів астми при переході з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® 160/4,5 мкг або інгаляції 320/9,0 мкг на

Т а б л и ц я 1. Графік відвідувань і оцінки

Оцінка	Перше відвідування (початкове) до переходу/початок дослідження	Друге відвідування (контрольне) другий тиждень (+ 1 тиждень)	Третє відвідування (кінець дослідження) 12 тиждень (+ 2 тижні) ^a
Інформована згода	X		
Критерії включення/виключення	X		
Демографічні відомості	X		
Супутні лікарські препарати	X		
Куріння	X		
Опитувальник пацієнта	X ^b	X ^c	X ^c
Оцінка поведінки пацієнта з інгалятором і його техніки інгаляції	X ^b	X ^c	X ^c
Оцінка лікаря-терапевта/медсестри на предмет їх навіченості правилами використання інгалятора	X ^c	X ^c	X ^c
Тест з контролю над астмою	X ^b		X ^c
Міні-AQLQ-опитувальник	X ^b		X ^c
Спірометрія	X ^b		X ^c
Побічні ефекти		X ^c	X ^c

AQLQ-опитувальник (опитувальник оцінки якості життя у хворих на бронхіальну астму), Б/Ф Будесонід і Формотерол Фумарат а або виключення з участі у дослідженні на ранньому етапі; b оцінка препарату Б/Ф Турбухалер®; c оцінка препарату Б/Ф Ізіхейлер®.

прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер® 160/4,5 мкг або інгаляції 320/9,0 мкг. **Вторинні завдання** дослідження полягали у тому, щоб показати, що перехід з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер® може бути здійснений без погіршення якості життя у зв'язку з проявами бронхіальної астми або погіршення функції легень (за результатами спірометрії). **Ще одна мета** полягала у тому, щоб вивчити, чи були які-небудь відмінності у сприйнятті простоти використання двох інгаляторів, а також у тому, щоб оцінити вимоги до навчання правилам використання препарату Б/Ф Ізіхейлер®.

Дослідження проводилося відповідно до європейських правил проведення неінтервенційних неекспериментальних досліджень, стандартів Міжнародної ради по гармонізації, стандартів належної клінічної практики і Гельсінкської декларації. Протокол дослідження був схвалений Регіональним етичним комітетом Стокгольма до його початку. Перед включенням у дослідження всі пацієнти дали письмову інформовану згоду.

План клінічного дослідження

Всі відповідні для участі у дослідженні пацієнти використовували препарат Б/Ф Турбухалер® протягом щонайменше 6 місяців на початку дослідження (перше відвідування). Учасники перейшли з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер® (виробництва компанії «Orion Pharma», Фінляндія) 160/4,5 мкг або інгаляції 320/9 мкг, дозованої інгалятором сухого порошку. Під час дослідження кожен пацієнт згідно з приписом лікаря, приймав свої ліки від астми у тій же дозі, що й до початку дослідження.

Графік відвідувань і оцінки стану представлений у табл. 1. При першому відвідуванні лікарі-терапевти, що набирали пацієнтів для дослідження, фіксували демографічні дані пацієнтів, а також відзначали, чи курять вони. Медсестри / лікарі-терапевти, що брали участь у дослідженні, навчали пацієнтів поводженню з інгалятором відповідно до коротко описаних характеристик продукту. Під час цього ж відвідування також виконувалася оцінка стану здоров'я пацієнтів за результатами спірометрії, оцінка контролю симптомів астми і оцінка якості життя на фоні проявів бронхіальної астми. Дослідження передбачало ще два відвідування; приблизно через 2 тижні медсестра перевіряла, як пацієнти поведуться з інгалятором, а також перевіряла техніку інгаляції після переходу на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Під час підсумкового огляду, проведеного через (12 ± 2) тижні, лікар-терапевт або медсестра оцінювали зміни щодо вихідного рівня за всіма кінцевими критеріями оцінки і балами. Всі вимірювання оцінювалися за різницею між початковим станом (перше відвідування) і станом під час третього відвідування. Документація велася лікарем-терапевтом або медсестрою, що приймали участь у дослідженні, з використанням стандартизованих пронумерованих форм звітів.

Основні кінцеві критерії оцінки

Основним кінцевим критерієм оцінки було збереження ступеня контролю симптомів астми після переходу з прийому препарату Б/Ф на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®. Ступінь контролю симптомів астми оцінювався під час першого і третього відвідувань шляхом проведення АСТ-тесту (компанії «QualityMetric», Лінкольн, Род-Айленд, США) [28]. АСТ-тест — це опитувальник для самооцінки, що складається з п'яти пунктів, призначених для оцінки ступеня контролю симптомів астми по спостережуваному зниженню активності, виникненню задишки, нічних симптомів, використанню лікарських засобів екстреної дії і суб'єктивному сприйняттю ступеня контролю симптомів астми. Значення визначеної в ході дослідження мінімальної клінічно значущої різниці (MCID) склало 3 [29]. Ступінь контролю симптомів астми відповідно до рекомендацій Всесвітньої ініціативи по боротьбі з бронхіальною астмою (2018) класифікували на дуже слабкий контроль (АСТ < 15), недостатній контроль (АСТ 16-19) і достатній контроль (АСТ > 20) [1].

Другорядні кінцеві критерії оцінки

Другорядними кінцевими критеріями оцінки були якість життя, пов'язане з проявами бронхіальної астми, функція легень і сприйняття/уподобання при виборі інгалятора серед пацієнтів і дослідників.

Якість життя з урахуванням проявів астми

Зміни якості життя, пов'язані з проявами бронхіальної астми, оцінювалися шляхом заповнення пацієнтом міні-опитувальника оцінки якості життя у хворих на бронхіальну астму (міні-AQLQ-опитувальника) [30]. Цей опитувальник містить 15 питань, що стосуються тих самих аспектів, які висвітлені і у вихідному AQLQ-опитувальнику (симптоми, дії, емоції і оточення), і для його заповнення потрібно 3-4 хвилини. Міні-AQLQ-опитувальник характеризується дуже високим ступенем надійності, перехресною достовірністю, забезпеченням швидкого зворотного зв'язку і збереженням актуальності результатів у довгостроковій перспективі. Більш високі оцінки означають менший ступінь погіршення (більш висока якість життя), а загальний бал по міні-AQLQ-опитувальнику нижче 4 вказує на дуже обмежений рівень якості життя через прояви астми; мінімальна клінічно значуща відмінність — це середня зміна в балах, що становить більше 0,5.

Оцінка функції зовнішнього дихання

Спірометрія проводилася в умовах реальної клінічної практики у Швеції і включала в себе оцінку стану до інгаляції бронхолітика [31] відповідно до рекомендацій по стандартизації, розроблених Американським товариством фахівців в області торакальної медицини/Європейським товариством фахівців з дихальної системи [32]. У ході дослідження були зібрані значення об'єму форсованого видиху за 1 секунду (FEV_1) і дані форсованої життєвої ємності легень (FVC). Функція легень також виражалася через прогнозований у нормі показник $FEV_1\%$ і прогнозований у нормі показник FVC%.

Опитувальник з навчання правилам прийому і використання

Для оцінки простоти навчання правилам прийому і використання препаратів Б/Ф Турбухалер® і Б/Ф Ізіхейлер® у повсякденному житті, пацієнти отримали опитувальник [33] з короткими питаннями, які передбачають відповіді за 6-бальною шкалою (1-6, від крайньої легкості до занадто високої складності, відповідно), метою яких є оцінка використання пацієнтами інгалятора і складності інструкції по застосуванню. Цей опитувальник для самооцінки заповнювався під час усіх відвідувань і стосувався прийому обох препаратів — як Б/Ф Турбухалер®, (перше відвідування) так і Б/Ф Ізіхейлер® (друге і третє відвідування). Лікар-терапевт або медсестра, що приймали участь у дослідженні, також оцінювали простоту навчання використанню препарату Б/Ф Ізіхейлер® (перше відвідування) і успіх пацієнта у навчанні користуванню інгалятором (друге і третє відвідування).

Безпека

Побічні ефекти (АЕс) і серйозні побічні ефекти оцінювалися і документувалися у формі окремих звітів з моменту включення у дослідження (моменту підписання інформованої згоди) до тих пір, поки пацієнт не покинув дослідження або зробив підсумкове відвідування у рамках завершення дослідження. Дослідник повинен фіксувати у звітах, чи можливо встановити обґрунтований причинно-наслідковий зв'язок між прийомом препарату (так/ні) і кожним зареєстрованим побічним ефектом.

Статистичний аналіз

Обсяги вибірки

За оціночними даними чисельність вибірки повинна скласти 155 пацієнтів, що підлягають оцінці, для забезпечення статистичної потужності у 90 % при рівні значущості 0,05 (враховуючи очікуваний коефіцієнт відсіву 15 %) під час проведення двостороннього тесту підтвердження не меншої ефективності препарату. Запропонований розмір вибірки ґрунтувався на припущенні про те, що після переходу з прийому одного препарату на прийом іншого бал по АСТ-тесту знизиться не більше ніж на 0,5. Передбачуване стандартне відхилення по АСТ-тесту становило 3,5, і передбачалася 0,5-бальна кореляція балів по АСТ-тесту між першим і останнім відвідуваннями.

Аналіз основних і другорядних кінцевих критеріїв оцінки

Всі аналізи виконувалися для пацієнтів, що перебувають на лікуванні, включно з тими, хто записався на третє відвідування і здійснив його. Дані наводилися в описовій формі з використанням значень середнього і стандартного відхилення, мінімального і максимального кuartилів у процентах або середніх значень з 95 % довірчими інтервалами.

Нульова гіпотеза полягала в тому, що перехід з прийому препарату Турбухалер® на прийом препарату Ізіхейлер® знижує бал по АСТ-тесту, а альтерна-

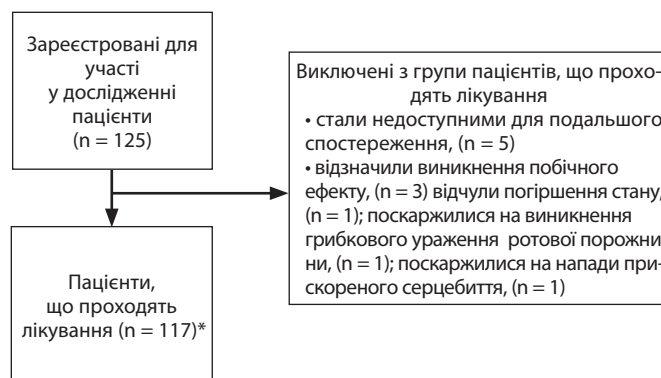


Рис. 1. Розподіл пацієнтів.

* Включає трьох пацієнтів, у яких третє відвідування відбулося менш ніж через 12 тижнів після першого відвідування.

тивна гіпотеза полягає в тому, що перехід з прийому препарату Турбухалер® на прийом препарату Ізіхейлер® клінічно значуще не погіршує бал по АСТ-тесту, тобто відзначається не менша ефективність препарату. Для основних кінцевих критеріїв оцінки статус збереження ефективності досягався тоді, коли середня зміна щодо первинного бала з АСТ-тесту через 12 тижнів лікування склала більше 1,5 балів ($< 50\%$ значення мінімальної клінічної значущої різниці) [29].

Змішана лінійна модель була використана для зіставлення зміни відносно первинного бала по АСТ-тесту; значення p менше 0,05 вважалося статистично значущим.

Аналіз за результатами заповнення міні-AQLQ-опитувальника проводився аналогічно аналізу первинної змінної. Зміну відносно вихідних значень спірометрії було перевірено на статистичну різницю, результати будуть повідомлені з оцінкою середнього і 95 % довірчими інтервалами. Такі оцінки були також проаналізовані з використанням змішаної лінійної моделі.

Всі статистичні аналізи були виконані з використанням статистичної системи аналізу для Windows, версія 9.4.

Результати

Соціально-демографічний портрет пацієнтів і вихідні характеристики

В цілому, у дослідженні приймало участь 125 пацієнтів, п'ять з яких стали недоступними для подальшого спостереження, а троє припинили участь у дослідженні після виникнення побічного ефекту. Таким чином, 117 пацієнтів зробили третє відвідування і сформували групу, що проходила лікування; до цієї групи увійшли три пацієнта, у яких третє відвідування відбулося менш ніж через 12 тижнів після першого відвідування (рис. 1). Розподіл пацієнтів, зареєстрованих для участі у дослідженні за віком і статтю наведено у табл. 2. Середній вік зареєстрованих пацієнтів склав $(53,4 \pm 16,5)$ років. Більшість пацієнтів були жінками ($n = 81$; 64,8 %) з середньою освітою або більш висо-

ким рівнем освіти ($n = 112$; 89,6 %). Всього п'ять із включених у дослідження пацієнтів (4,3 %) були активними курцями. Середній бал по АСТ-тесту склав ($19,0 \pm 3,9$); на початку дослідження 58 (46,4 %) із 125 учасників дослідження страждали на погано контрольовану астму (бал по АСТ-тесту < 20).

Таблиця 2. Соціально-демографічний портрет і вихідні характеристики пацієнтів, зареєстрованих для участі у дослідженні ($n = 125$)

Вік (кількість років), середнє значення (SD)	53,4 (16,5)
Стать (жіноча), n (%)	81 (64,8)
Зріст (см), середнє значення (SD)	171,8 (9,9)
Вага (кг), середнє значення (SD)	81,3 (16,4)
Освіта, n (%)	
Початкова школа	13 (10,4)
Середня освіта	54 (43,2)
Вища освіта (ступінь в університеті або коледжі)	58 (46,4)
Куріння, n (%)	
Пацієнта палить на сьогоднішній день	5 (4,3)
Пацієнт курив раніше ^a	40 (34,8)
Пацієнт ніколи не курив ^a	70 (60,9)
HRQoL, середнє значення (SD), міні-AQLQ-опитувальник	5,4 (1,0)
Контроль симптомів астми	
Бал по АСТ-тесту, середнє значення (SD)	19,0 (3,9)
Функція легень, середнє значення (SD) ^b	
FEV ₁ (л)	2,7 (0,8)
FEV ₁ , % прогнозоване значення	85,2 (13,6)
FVC	3,6 (1,1)

АСТ-тест — тест по контролю над астмою; AQLQ — опитувальник оцінки якості життя у хворих на бронхіальну астму; FEV₁ — обсяг форсованого видиху за 1 секунду; FVC — форсована життєва ємність; HRQoL — якість життя, пов'язана зі здоров'ям; SD — стандартне відхилення.^a Дані по $n = 110$;^b Дані по $n = 124$.

Основні кінцеві критерії: не менша ефективність препарату Б/Ф Ізіхейлер® у порівнянні з препаратом Б/Ф Турбухалер®

Середня різниця у результатах лікування порівняно з вихідним балом по АСТ-тесту (1,8 бала) за 12-тижневий період лікування склала більше 50 % значення мінімальної клінічно значущої різниці (рис. 2а), при цьому для препарату Б/Ф Ізіхейлер® значення виявилось статистично істотно вищим порівняно зі значенням для контрольного продукту, препарату Б/Ф Турбухалер® (18,9 балів порівняно з 20,7 балів відповідно; $p < 0,0001$). Таким чином, препарат Б/Ф Ізіхейлер® відповідав критерію відсутності меншої ефективності, маючи бал по АСТ-тесту вище 1,5 у порівнянні з контрольним продуктом. В цілому, астма добре контролювалася у 62 (53,0 %) з 117 пацієнтів у групі, що отримувала лікування на початку дослідження, і вже на етапі третього відвідування число пацієнтів з добре контрольованою астмою збільшилася до 83 (70,9 %), при цьому збільшення кількості таких пацієнтів від першого (початковий стан) до третього відвідування склало 17,9 % (рис. 2б).

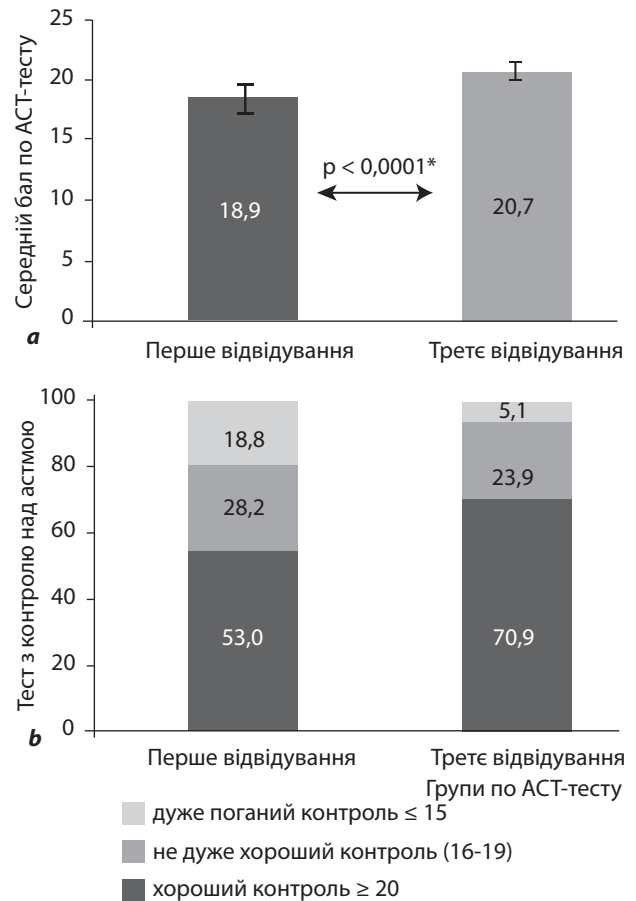


Рис. 2. Середні бали по АСТ-тесту * (а) і категорії контролю симптомів астми +, певні (б) для початкового стану (перше відвідування) і стану при третьому відвідуванні (пацієнти, що лікуються; ($n = 117$)).

* Дані представлені у вигляді середнього (95 % довірчий інтервал); + Категорії, визначені відповідно до основних принципів GINA 2018 року (1); † Значення P відноситься до змішаної лінійної моделі зміни від початкового стану (перше відвідування) до стану при третьому відвідуванні (12-й тиждень лікування). Ефективність лікування препаратами Б/Ф Турбухалер® і Б/Ф Ізіхейлер® оцінювалася при першому і третьому відвідуваннях відповідно. АСТ-тест — тест з контролю над астмою; ANOVA — дисперсійний аналіз; GINA — Глобальна ініціатива по боротьбі з бронхіальною астмою; Б/Ф — Будесонід і Формотерол Фумарат.

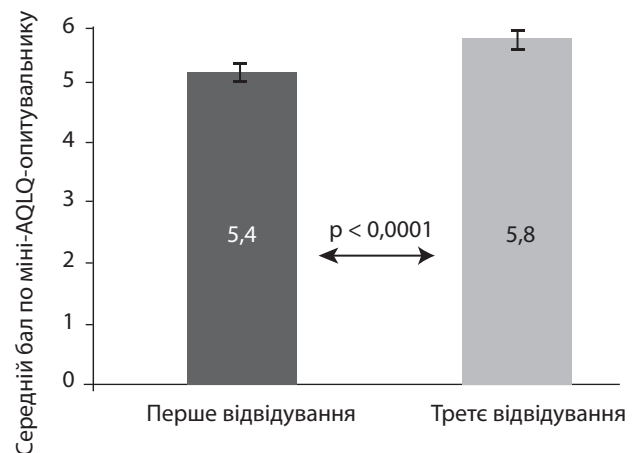


Рис. 3. Оцінка комбінованої терапії фіксованою дозою будесоніду / формотеролу фумарата зі зміни якості життя у пацієнта з астмою (які лікуються пацієнти; ($n = 117$)).

Таблиця 3. Думки лікарів-терапевтів/медсестер щодо того, наскільки легко навчити і навчитися правилам прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® (пацієнти, що лікуються; n = 117)

Думки лікаря-терапевта/медсестри щодо препарату Б/Ф Ізіхейлер®	Кількість відповідей (%)
Перше відвідування	
Чи легко було пацієнтам навчитися правилам прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер®	
Дуже легко	83 (71,6)
Досить легко	30 (25,9)
Середній ступінь легкості	3 (2,6)
Скільки часу потрібно пацієнтам для того, щоб навчитися правилам прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер®	
< 5 хвилин	95 (81,9)
5-10 хвилин	21 (18,1)
Чи виникала потреба у повторному навчанні? ^a	
Ні	94 (81,9)
Так	22 (19,0)
Якщо так, скільки разів повторювалося навчання? ^b	
Не було потреби	92 (82,9)
Один раз	17 (15,3)
Два рази і більше	2 (1,8)
Третє відвідування	
Наскільки добре використання інгалятора інтегрувалося у повсякденне життя пацієнта? ^c	
Дуже добре	53 (46,1)
Добре	52 (45,2)
Посередньо	9 (7,8)
Погано	1 (0,9)
На вашу думку, чи відчуває пацієнт труднощі з використанням інгалятора? ^c	
Ні	111 (96,5)
Так	4 (3,5)
Як би ви оцінили дотримання пацієнтом режиму лікування? ^d	
Дуже добре	54 (47,4)
Добре	30 (26,3)
Посередньо	26 (22,8)
Погано	4 (3,5)

Процентні значення були розраховані за кількістю отриманих відповідей; деякі з цих значень включають випадки, які мали місце до включення пацієнтів у групу, що проходить лікування. Б/Ф — Будесонід і Формотерол Фумарат. 1 n=124; b n=119; c n=115; d n=114.

Другорядні кінцеві критерії оцінки

Аналіз змін у якості життя за даними заповненого міні-AQLQ-опитувальника

При порівнянні з початковим станом при першому відвідуванні пацієнти відчували статистично значуще поліпшення, що проявлялося у балі по міні-AQLQ-опитувальнику, заповненому через 12 тижнів після початку лікування препаратом Б/Ф Ізіхейлер®. Зі 117 пацієнтів у групі, що отримувала лікування, 54 пацієнта (46,2 %) практично не відчували ніяких обмежень через астму (бал по міні-AQLQ-опитувальнику > 6) на момент третього відвідування у порівнянні з 39 пацієнтами (33,3 %) на початку дослідження. Середня зміна показника по міні-AQLQ-опитувальнику між вихідним станом і станом на момент третього відвідування склала 0,4 ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Дані представлені у вигляді середнього (95 % довірчий інтервал). Значення Р відноситься до змішаної лінійної моделі зміни від початкового стану (перше відвідування) до стану при третьому відвідуванні (12-й тиждень лікування). Ефективність лікування препаратами Б/Ф Турбухалер® і Б/Ф Ізіхейлер® оцінювалася при першому і третьому відвідуваннях відповідно. ANOVA — дисперсійний аналіз; AQLQ — опитувальник оцінки якості життя у хворих на бронхіальну астму; Б/Ф Будесонід і Формотерол Фумарат; QoL — якість життя.

Спірометрія

Параметри функції легень залишалися стабільними протягом усього періоду лікування. Значення FEV₁, FVC і всі прогнозовані процентні значення для стану при першому і третьому відвідуваннях були однаковими; всі відмінності були незначними (рис. 4).

Думки лікаря-терапевта/медсестри і пацієнта щодо використання препарату Б/Ф Ізіхейлер®

Виходячи з даних, зібраних шляхом обробки опитувальників, які були заповнені лікарями-терапевтами і пацієнтами, препарат Б/Ф Ізіхейлер® є простим в освоєнні та підготовці до застосування. При третьому відвідуванні через 12 тижнів з моменту початку прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® 80,2 % пацієнтів відповіли, що їм було легко навчитися правилам прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® (рис. 5a). Аналогічним чином, при третьому відвідуванні 80,2 % пацієнтів повідомили про те, що препарат Б/Ф Ізіхейлер® легко готувати до прийому; в той час як при першому відвідуванні менша кількість пацієнтів (70,1 %) вважали препарат Б/Ф Турбухалер® легким у підготовці до прийому (рис. 5b).

Дані представлені у вигляді середнього (95 % довірчий інтервал). Значення Р відноситься до змішаної лінійної моделі зміни від початкового стану (перше відвідування) до стану при третьому відвіду-

ванні (12-й тиждень лікування). Ефективність лікування препаратами Б/Ф Турбухалер® і Б/Ф Ізіхейлер® оцінювалася при першому і третьому відвідуваннях відповідно. Б/Ф — Будесонід і Формотерол Фумарат; FEV_1 — обсяг форсованого видиху за 1 секунду; FVC — форсована життєва ємність.

Думки лікарів-терапевтів/медсестер, що беруть участь у дослідженні, щодо прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® відповідають досвіду пацієнтів. На момент першого відвідування більшості пацієнтів ($n = 95$; 81,9 %) знадобилося менше 5 хвилин для того, щоб навчитися приймати препарат Б/Ф Ізіхейлер®, і тільки 22 пацієнтам (19,0 %) потрібно було повторно пройти навчання (табл. 3). На думку дослідників, до моменту третього відвідування 111 пацієнтів (96,5 %) могли без будь-яких складнощів приймати препарат Б/Ф Ізіхейлер®. Крім того, хороша або дуже хороша інтеграція препарату Б/Ф Ізіхейлер® була визнана у 105 пацієнтів (91,3 %). Згідно з оцінкою дослідників, майже три чверті пацієнтів продемонстрували гарне або дуже гарне виконання правил прийому препарату Б/Ф Ізіхейлер® (табл. 3).

Безпека

У звіті з дослідження повідомлялося про виникнення побічних ефектів у трьох пацієнтів, які перейшли на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®, внаслідок чого пацієнти припинили лікування.

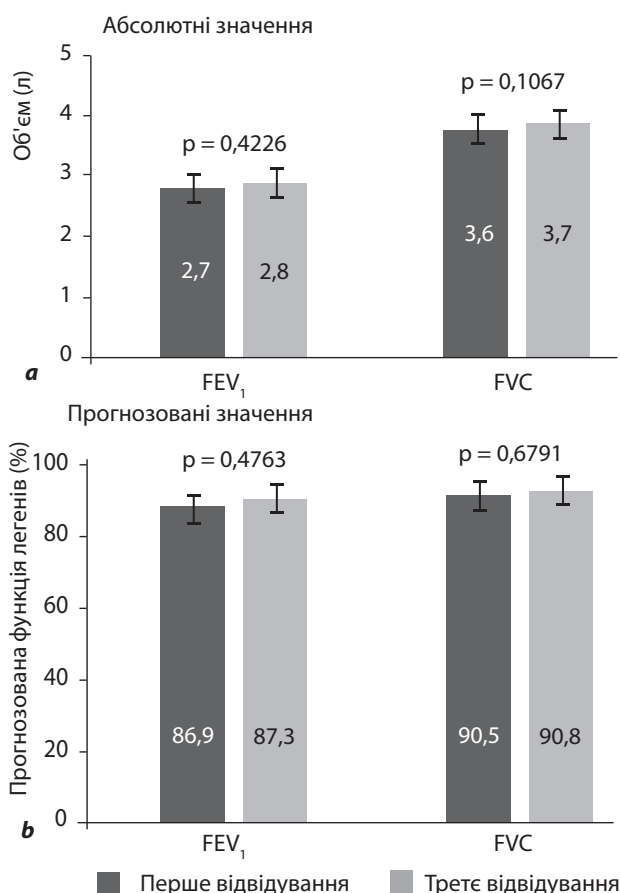


Рис. 4. Оцінка функції легень у пацієнтів з астмою через 12 тижнів з моменту початку лікування препаратом Б/Ф Ізіхейлер® (пацієнти, що лікуються; $n = 117$)).

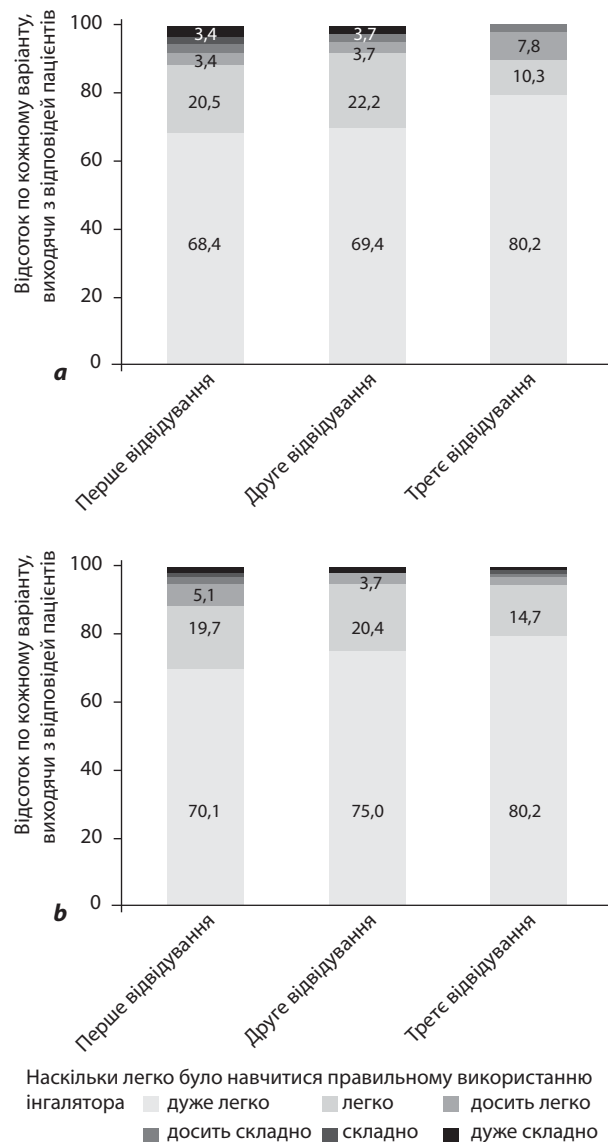


Рис. 5. Оцінка думок пацієнтів щодо легкості навчання прийому препарату (а) і простоти підготовки інгалятора (б) (пацієнти, що лікуються; $n = 117$)).

Зареєстрованими побічними ефектами стали погіршення самопочуття, виникнення грибкового ураження в ротовій порожнині і прискорене серцебиття.

Пацієнти оцінювали легкість вивчення різних аспектів використання у повсякденному житті препаратів Б/Ф Турбухалер® (перше відвідування) і Б/Ф Ізіхейлер® (друге і третє відвідування) шляхом заповнення опитувальника з однозначними питаннями, які передбачають проставлення бала за шкалою від 1 (дуже легко) до 6 (дуже складно) [33].

Обговорення

Результати описаного проведеного в умовах реальної клінічної практики неінтервенційного непорівняльного дослідження переходу пацієнтів з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер® продемонстрували, що препарат Б/Ф Ізіхейлер® у порівнянні з препаратом Б/Ф

Турбухалер® має не меншу ефективність при прийомі пацієнтами з астмою. Отримані результати продемонстрували, що у більшості пацієнтів, які отримували лікування препаратом Б/Ф Ізіхейлер® протягом 12 тижнів, спостерігався гарний або повний контроль симптомів астми (бал по АСТ-тесту — 20-25). Середній бал по АСТ-тесту під час прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на початку дослідження показав, що симптоми астми контролюються погано (бал по АСТ-тесту < 20). Після переходу на прийом препарату Б/Ф спостерігалось статистично значуще поліпшення середнього бала по АСТ-тесту і чисельна різниця у загальній частці пацієнтів, які повідомили про хороший контроль симптомів астми. Крім того, пацієнти демонстрували статистично значуще поліпшення за результатами оцінки заповнених міні-AQLQ-опитувальників, а функція легень протягом 12-тижневого періоду лікування залишалася стабільною. Варто зазначити, що поліпшення у балах по АСТ-тесту і результати заповнених міні-AQLQ-опитувальників не досягнули клінічної значущості.

Хоча наведені висновки з даного препарату і є позитивними, інтерпретувати їх слід з деякими застереженнями.

Дослідження мало деякі обмеження. Висновки про ефективність препарату Б/Ф Ізіхейлер® обмежуються відсутністю даних про загострення і низкою застережень щодо проведення дослідження. По-перше, дані про відповідальність пацієнтів у процесі лікування препаратом Б/Ф Турбухалер® були недоступні, а причини переходу з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на інший препарат — невідомі. Разом з тим включення у клінічні або реальні дослідження може підвищити відповідальність пацієнтів по відношенню до процесу лікування або забезпечити більш ретельне дотримання приписів лікаря. Проведення дослідження з прямим паралельним зіставленням ефективності лікування різними інгаляторами дозволило б подолати багато з цих обмежень; однак, описане дослідження було розроблено так, щоб імітувати реальні методи лікування з максимально обмеженим втручанням.

Перевага описаного дослідження полягає у тому, що воно проводиться в умовах реальної клінічної практики і передбачає репрезентативну вибірку пацієнтів у Швеції для застосування препаратів Б/Ф Турбухалер® і Б/Ф Ізіхейлер®. Що стосується розміру вибірки, хоча він і був нижче цільового, це не спричинило жодного впливу, оскільки під час розрахунку статистичної потужності дослідження передбачалося, що бал по АСТ-тесту буде погіршуватися; насправді ж бал по АСТ-тесту після переходу з одного препарату на інший навіть покращився, а, отже, статистична потужність дослідження була вищою, ніж передбачалося спочатку.

У результаті описаного дослідження вдалося отримати корисну інформацію про навчання техніці інгаляції та подальше використання інгалятора. Техніка інгаляції — це проблема, що виникає на

практиці, яка впливає на прийняття обґрунтованого рішення. Крім того, важливим фактором під час приймання відповідних медичних рішень є здатність пацієнта отримувати, обробляти і розуміти базову медичну інформацію (медична грамотність) [1]. Таким чином, вибір інгалятора повинен бути зроблений після консультації пацієнта з лікарем і повинен відповідати потребам, ситуації та уподобанням пацієнта з обов'язковим проходженням навчання у достатньому обсязі [1, 34]. Описане дослідження, яке передбачало навчання правилам використання інгаляційного пристрою Ізіхейлер® з подальшими позитивними результатами відповідає цим звітам. Безумовно, перехід на використання нового інгалятора без особистої консультації з лікарем і відповідної підготовки є недоцільним і, як було показано, супроводжується низьким ступенем контролю симптомів астми [26, 35]. Шведські пацієнти з астмою, які перейшли на використання нового інгалятора без первинної медичної консультації, продемонстрували зниження ступеня контролю симптомів астми, що в свою чергу призвело до більш частих загострень і зростання кількості амбулаторних звернень [26]. З огляду на все вищевикладене, важливо, щоб лікарі-терапевти, медсестри і пацієнти були впевнені у легкості використання обраного інгалятора.

У нашому дослідженні більшість пацієнтів визнали препарат Б/Ф Ізіхейлер® більш «легким» з точки зору всіх оцінюваних аспектів повсякденного використання у порівнянні з препаратом Б/Ф Турбухалер®. Крім того, лікарі-терапевти, що приймали участь у дослідженні, повідомили про те, що пацієнтів було легко навчити використанню препарату Б/Ф Ізіхейлер®, вони швидко навчалися правилам використання. Це відповідає інформації у звіті за результатами двох проведених в умовах реальної клінічної практики досліджень використання інгалятора Ізіхейлер® для щоденних інгаляцій інших лікарських засобів пацієнтами з астмою або ХОЗЛ. У цих дослідженнях більшість дослідників визнали інгалятор Ізіхейлер® простим у навчанні, і повторне або третє навчання були необхідні тільки 26 % пацієнтів. За відгуками пацієнтів навчитися користуватися інгалятором Ізіхейлер® було легко, і вони були задоволені або дуже задоволені його використанням [36]. Хоча порівняння і не проводиться, дані описаного дослідження підтверджують результати попередніх досліджень у тому, що стосується уподобань пацієнтів при порівнянні інгаляторів для прийому інших ліків від астми [37]. Ці два дослідження продемонстрували, що інгалятор Ізіхейлер® у порівнянні з інгалятором Турбухалер® має більш високий ступінь прийнятності, і в цілому пацієнти віддають перевагу інгалятору Ізіхейлер®. Для підтвердження того, чи можуть ці призначені для користувача характеристики сприяти підвищенню відповідальності пацієнта і довгостроковому контролю симптомів астми, необхідні більш тривалі дослідження.

Висновки

В описаному проведеному в умовах реальної клінічної практики 12-тижневому багатоцентровому неінтервенційному дослідженні збереження рівня ефективності препарату у пацієнтів зі стабільною астмою при переході з прийому препарату Б/Ф Турбухалер® на прийом препарату Б/Ф Ізіхейлер®,

критерії відсутності меншої ефективності препаратом Б/Ф Ізіхейлер® були виконані. При цьому шляхом проведення АСТ-тесту і заповнення міні-AQLQ-опитувальника було продемонстровано середнє поліпшення контролю симптомів астми і якості життя при астмі.

A MULTICENTER, OBSERVATIONAL, PROSPECTIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF SWITCHING FROM BUDESONIDE/FORMOTEROL TURBUHALER® TO BUDESONIDE/FORMOTEROL EASYHALER®

Jorgen Syk^{1,2,3}, Ines Vinge⁴, Mikael Sorberg⁵, Mikko Vahteristo⁶, Paula Ryttilä⁷

¹Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Academic Primary Health Care Centre, Stockholm, Sweden

³Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁴Asthma-Allergy-Lung Department, Lidingö Hospital, Lidingö, Sweden

⁵Orion Pharma, Sollentuna, Sweden

⁶Orion Corporation, Orion Pharma, Kuopio, Finland

⁷Orion Corporation, Orion Pharma, Espoo, Finland

Abstract. *Introduction:* In real-life practice, asthma remains poorly controlled, with a considerable burden on patients' quality of life. Budesonide/formoterol (B/F) Easyhaler® has demonstrated similar dose consistency, therapeutic equivalence, and equivalent bronchodilator efficacy to B/F Turbuhaler®, but no real-life comparisons are yet available in patients switching from B/F Turbuhaler® to B/F Easyhaler®. *The primary objective* of this real-life, non-interventional, observational study was to show non-inferiority of asthma control when adult patients in Swedish primary care with persistent asthma switched from B/F Turbuhaler® to B/F Easyhaler®. *Methods:* At visit 1, baseline demographic and endpoint data were recorded, and eligible patients switched to B/F Easyhaler®. The study comprised a control visit (visit 2) and a concluding examination (visit 3) after 12 weeks. Asthma control was assessed using the Asthma Control Test (ACT). The mini-Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and lung function test were performed, and participants and investigators answered questionnaires about ease-of-use and teaching. A total of 117 patients were enrolled in the on-treatment population; 81 (64.8 %) were female. *Results:* At visit 3, B/F Easyhaler® demonstrated non-inferiority to B/F Turbuhaler®; the mean difference in change from baseline ACT was statistically significant (18.9 vs. 20.7, respectively; $p < 0.0001$) and met the non-inferiority criteria of B/F Easyhaler® being greater than — 1.5 points versus the reference product. Asthma was well controlled in 62 (53.0 %) patients at baseline, increasing to 83 patients (70.9 %) at visit 3. Patients experienced statistically significant improvements in mini-AQLQ score after B/F Easyhaler® treatment and lung function remained stable across the treatment period. B/F Easyhaler® was easy to learn and prepare for use. *Conclusion:* This real-life, non-interventional, non-inferiority study in adults with persist asthma demonstrates equivalent or better disease control when patients switch from B/F Turbuhaler® to B/F Easyhaler®. A further study with direct comparison between treatments could add to the understanding of inhaler switch.

Key words: asthma, asthma control, inhaler technique, inhaler preference, inhaler switch, Budesonide/Formoterol Turbuhaler, Budesonide/Formoterol Easyhaler.

Переклад з англійської

Syk J, Vinge I, Sörberg M, Vahteristo M, Ryttilä P. A Multicenter, Observational, Prospective Study of the Effectiveness of Switching from Budesonide/Formoterol Turbuhaler® to Budesonide/Formoterol Easyhaler®. *Adv Ther.* 2019;36(7):1756-1769.

doi: 10.1007/s12325-019-00940-7.

Asthma and Allergy, 2021, 1, P. 58–68.

REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. GINA report: Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (last accessed 01.01.2019).
- Woolcock AJ. Worldwide trends in asthma morbidity and mortality. Explanation of trends. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1991;66(2-3):85-9.
- Burr ML. Is asthma increasing? *J Epidemiol Community Health.* 1987;41(3):185-9.
- Lotvall J, Ekerljung L, Ronmark EP, et al. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res.* 2009;10:94.
- Slejo JF, Ghushchyan VH, Sucher B, et al. Asthma control in the United States, 2008-2010: indicators of poor asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1579-87.
- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009.
- Stallberg B, Lisspers K, Hasselgren M, Janson C, Johansson G, Svardsudd K. Asthma control in primary care in Sweden: a comparison between 2001 and 2005. *Prim Care Respir J.* 2009;18(4):279-86.
- Lisspers K, Stallberg B, Hasselgren M, Johansson G, Svardsudd K. Quality of life and measures of asthma control in primary health care. *J Asthma.* 2007;44(9):747-51.
- Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med.* 2006;100(7):1139-51.
- Janson C, Lisspers K, Stallberg B, et al. Prevalence, characteristics and management of frequently exacerbating asthma patients: an observational study in Sweden (PACEHR). *Eur Respir J.* 2018;52(2):1701927.
- Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Available from: https://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf (last accessed 01.01.2019).
- Pavord ID, Mathieson N, Scowcroft A, Pedersini R, Isherwood G, Price D. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):17.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102(4):593-604.
- Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8.
- Selroos O, Pietinalho A, Riska H. Delivery devices for inhaled asthma medication. Clinical implications of differences in effectiveness. *BioDrugs.* 1996;6:273-99.
- European Medicines Compendium. Orion Pharma (UK) Limited. Summary of Product Characteristics for Fobumix Easyhaler 160/4.5 inhalation powder. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8706/smpc/> (last accessed 25.07.2018).
- European Medicines Compendium. Orion Pharma (UK) Limited. Summary of product characteristics for Fobumix Easyhaler 320 micrograms/9 micrograms, inhalation powder. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8438/smpc/> (last accessed 25.07.2018).
- Medical Products Agency. Summary Public Assessment Report for Bufomix Easyhaler in Sweden. Available from: https://docetp.mpa.se/LMF/Bufomix%20Easyhaler%2080%20microgram_4.5%20microgram%20per%20inhalation%20inhalation%20powder%20ENG%20sPAR_09001be6810d4a5e.pdf/ (last accessed 04.09.2018).
- Zetterström O, Buhl R, Mellem H. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler compared with budesonide alone. *Eur Respir J.* 2001;18(2):262-8.
- Haikarainen J, Selroos O, Löytänä T, Metsärinne S, Happonen A, Ryttilä P. Budesonide/formoterol Easyhaler®: performance under simulated real-life conditions. *Pulm Ther.* 2017;3(1):125-38.
- Malmberg LP, Everard ML, Haikarainen J, Lahelma S. Evaluation of in vitro and in vivo flow rate dependency of budesonide/formoterol Easyhaler®. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014;27(5):329-40.
- Lahelma S, Sairanen U, Haikarainen J, et al. Equivalent lung dose and systemic exposure of budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2015;28(6):462-73.
- Lahelma S, Vahteristo M, Metev H, et al. Equivalent bronchodilation with budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;120:31-5.
- Piżożyński M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, Chudek J. Evaluation of the efficiency of single-inhaler combination therapy with budesonide/formoterol fumarate in patients with bronchial asthma in daily clinical practice. *Adv Ther.* 2017;34(12):2648-60.
- Tamasi L, Szilasi M, Galffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol fumarate Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther.* 2018;35(8):1140-52.
- Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Ragdell P, et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1171-8.
- Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* 2008;102(1):10-9.
- Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 2009;18(1):41-9.
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719-23e1.
- Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* 1999;14(1):32-8.
- Hedenstrom H, Malmberg P, Fridriksson HV. Reference values for lung function tests in men: regression equations with smoking variables. *Ups J Med Sci.* 1986;91(3):299-310.
- Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-61.
- Hantulik P, Wittig K, Henschel Y, Ochse J, Vahteristo M, Ryttilä P. Usage and usability of one dry powder inhaler compared to other inhalers at therapy start: an open, non-interventional observational study in Poland and Germany. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(5):365-77.
- Horne R, Price D, Cleland J, et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med.* 2007;7(1):8.
- Thomas M, Price D, Chrystyn H, Lloyd A, Williams AE, von Ziegenweid J. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med.* 2009;9:1.
- Galffy G, Mezei G, Nemeth G, Tamasi L, Muller V, Selroos O, et al. Inhaler competence and patient satisfaction with Easyhaler®: results of two real-life multicentre studies in asthma and COPD. *Drugs R D.* 2013;13(3):215-22.
- Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, Toivanen P, Ranki-Pesonen M, German Study Group. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler and Turbuhaler, in steroid-naïve asthmatic patients. *Respir Med.* 2002;96(8):599-606.

Відкритий доступ

Ця стаття поширюється відповідно до умов некомерційної ліцензії Creative Commons із зазначенням авторства 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), яка дозволяє будь-яке некомерційне використання, поширення і відтворення на будь-яких носіях, за умови належного зазначення початкового автора (авторів) і джерела, посилання на ліцензію Creative Commons, а також примітки про те, чи були внесені будь-які зміни.