

## Т. О. Перцева АСТМА 2020: НОВІ ДАНІ ГЛОБАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»*

Астма — це хронічне гетерогенне запальне захворювання дихальних шляхів із варіабельним перебігом. За оцінками експертів Глобальної Ініціативи щодо ведення бронхіальної астми (GINA) у 2020 році на астму хворіють 339 млн осіб в усьому світі [1].

Відповідно до опитування, проведеного в ході дослідження AIRE ще у 2000 році, встановлено, що надмірне вживання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії (БАКД) зустрічається як у дітей, так і у дорослих і не залежить від тяжкості астми [2]. Хоча існують ефективні препарати для базисної терапії бронхіальної астми, у деяких пацієнтів захворювання є погано контрольованим через надмірне використання короткодійних БАКД та недостатнє застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). Таку тенденцію можна пояснити більш швидким полегшенням симптомів астми внаслідок використання БАКД, що формує у пацієнта звичку використовувати ці препарати. Однак, доведено, що їх надмірне використання поряд із недостатнім використанням ІКС пов'язане з подальшим поступовим зростанням частоти госпіталізацій з приводу тяжких загострень астми та смертності від астми в багатьох країнах світу [3, 4].

Оскільки надмірне застосування БАКД супроводжується збільшенням частоти загострень та летальних наслідків, GINA з 2019 року більше не рекомендує монотерапію БАКД вже з першого кроку терапії астми [5].

Цього року проблема зловживання БАКД хворими на бронхіальну астму була однією з ключових тем, яка привернула увагу світової наукової громадськості, що було освячено у великій кількості доповідей протягом

Міжнародного конгресу Європейського респіраторного товариства та Міжнародної конференції Американського торакального товариства. Провідні світові пульмонологи E. D. Bateman, P. O'Byrne, J. Quint та інші представили доповіді, де висвітлювалися дані глобальної програми SABINA, що оцінює поточне використання БАКД при астмі.

З огляду на різноманітність систем охорони здоров'я, наявність і надійність даних у різних країнах, програма SABINA складається з трьох основних частин: SABINA I — ретроспективне обсерваційне дослідження баз даних в Великій Британії, SABINA II — ретроспективні обсерваційні дослідження баз даних у Канаді, Ізраїлі та країнах Європи (Франція, Німеччина, Італія, Ізраїль, Нідерланди, Іспанія та Швеція), та SABINA III — дослідження в 25 країнах світу на п'яти континентах [6]. Загалом у дослідження було включено більше одного мільйона хворих на бронхіальну астму.

На рисунку 1 графічно зображені результати SABINA I та SABINA II, вказані частки пацієнтів, що застосовують надмірну кількість БАКД (3 або більше інгалятора БАКД на рік) у залежності від ступеню тяжкості астми та країни. У Великій Британії надмірне застосування БАКД було більш поширеним серед пацієнтів із астмою середнього або тяжкого ступеня порівняно з хворими на астму легкого ступеня (58 % та 27 %, відповідно), тоді як в інших європейських країнах зловживання препаратами БАКД було співставним у пацієнтів із астмою легкого (9–32 %) та середнього або тяжкого ступеня (8–31 %) [7].

Дослідження показало, що зі зростанням кількості флаконів БАКД, лінійно зростає і кількість загострень на рік. Загалом, був підвищений ризик загострень у пацієнтів, яким призначали  $\geq 3$  флаконів БАКД на рік порівняно з тими, що використовували від 0 до 1 флакона БАКД на рік, як при легкій астмі (HR 1,20; 95 % ДІ 1,16–1,24), так і у

© Перцева Т. О., 2021

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-39-42

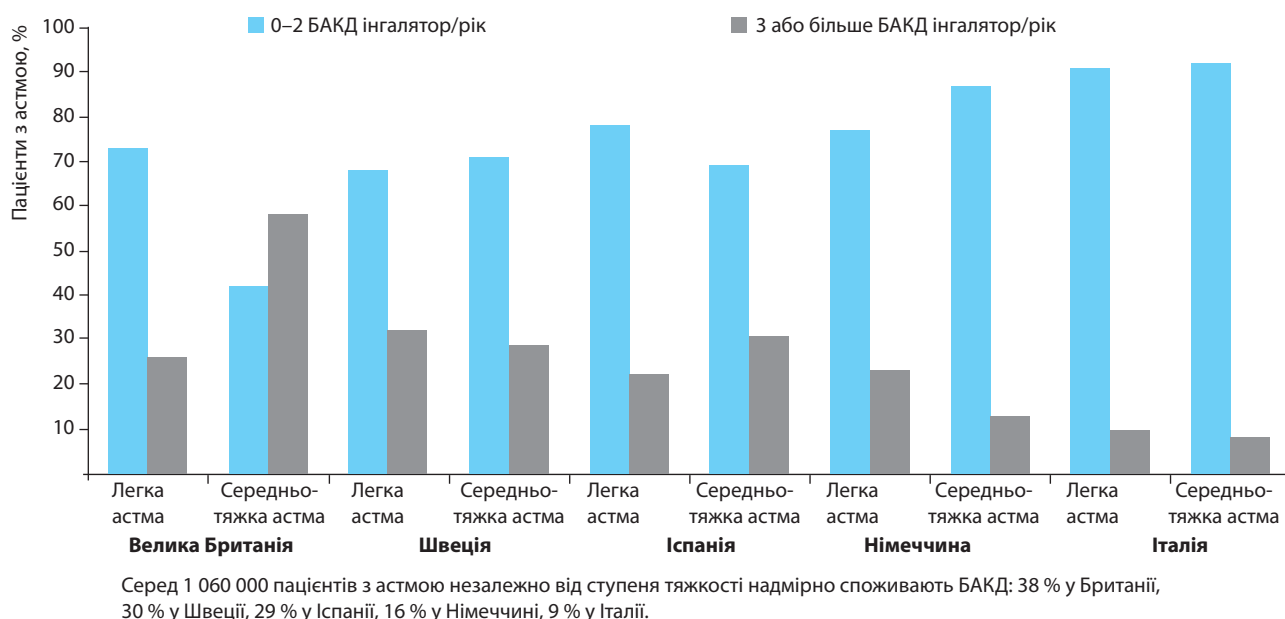


Рис. 1. SABINA I та II: поширеність надмірного використання БАКД у Європі та Великій Британії

пацієнтів з середньо-важкою астмою (HR 1,24, 95 % ДІ 1,20–1,28) (рис. 2). Використання трьох та більше флаконів БАКД на рік також було пов'язано зі збільшенням кількості амбулаторних відвідувань на 19 % [8].

Результати, отримані у національній когорті Швеції в рамках SABINA II свідчать, що надмірне використання БАКД ( $\geq 3$  БАКД інгалятори/рік) є фактором ризику зростання кількості загострень астми, госпіталізацій та збільшення кількості відвідувань лікаря, а використання БАКД без ІКС або знизькою дозою ІКС призводить до дозозалежного збільшення смертності. Загалом 30,4 % хворих на астму у шведській когорті спостереження використовують 3 або більше флаконів БАКД та близько третини з них (28 %) не використовують зовсім ІКС [9].

В рамках SABINA III–дослідженні у 24 країнах Африки, Азіатсько-Тихоокеанського регіону, Європи, Близького Сходу та Південної Америки, було проаналізовано рівень контролю астми та фактори, що впливають на нього. 43,2 % ( $n = 3610$ ) пацієнтів мали добре контрольовану, 32,2 % ( $n = 2686$ ) — частково контрольовану, а 24,4 % ( $n = 2034$ ) мали неконтрольовану астму. Нагляд спеціаліста, освіче-

ність пацієнта та відсутність анамнезу паління були визначені як фактори, що позитивно впливають на контроль симптомів астми. В свою чергу, відсутність відшкодування витрат на охорону здоров'я та надмірна вага або ожиріння пацієнта доведено негативно впливають на контроль симптомів астми. У дослідженні також підтверджений зв'язок між надмірним використанням БАКД та частими загостреннями астми [10].

Згідно результатів SABINA+, проведеного у Польщі, надмірне використання БАКД було найбільш статистично значущим пре диктором загострень астми та найчастіше спостерігалось у пацієнтів, які не використовують терапію, що містить ІКС (монотерапію чи комбінацію з БАТД) та у пацієнтів старшого віку. Надмірне використання БАКД втричі збільшувало ризик загострення астми [11]. При порівнянні впливу підтримуючої терапії ІКС/БАТД (ІКС/формотерол та ІКС/сальметерол) на частоту використання БАКД у Польщі, встановлено, що частота використання БАКД була на 22 % нижчою серед тих, хто застосовував ІКС/формотерол, ніж серед тих пацієнтів, які використовували ІКС/сальметерол ( $ВШ = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ). Дослідники пов'язують цю різницю з можли-

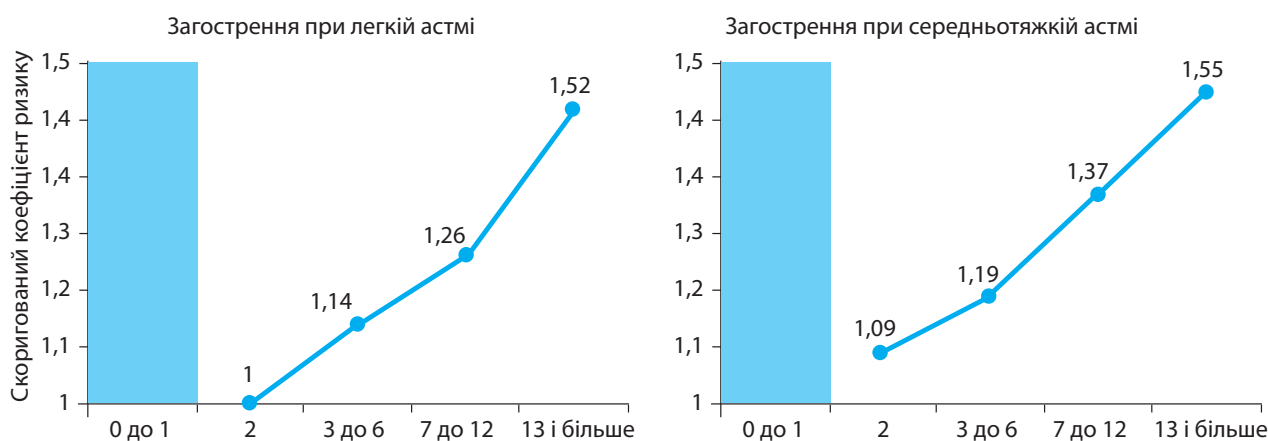
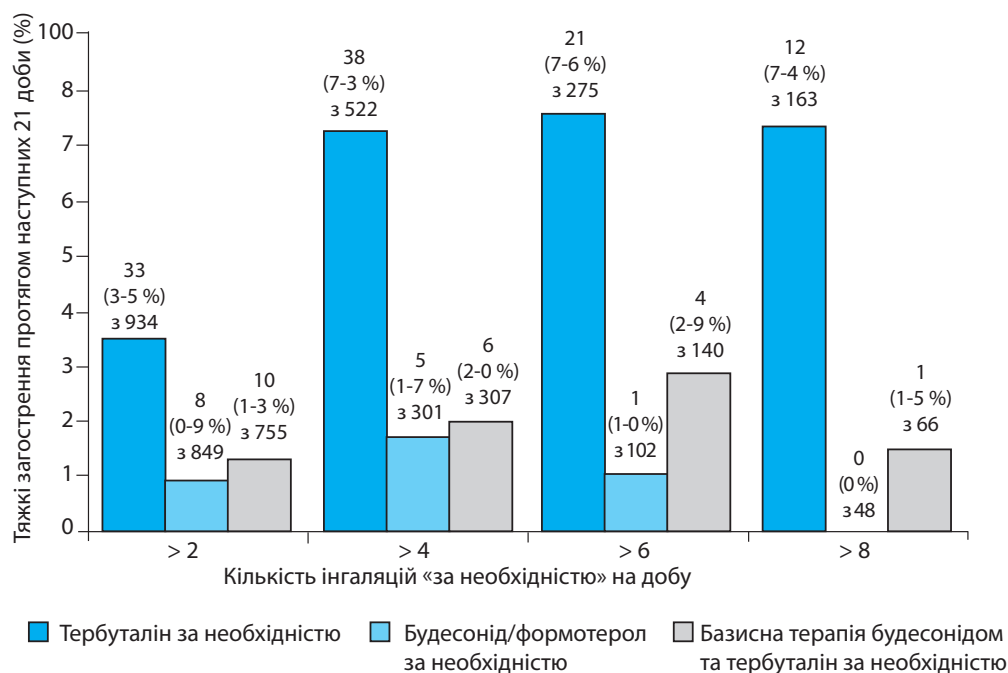


Рис. 2. Кількість загострень на рік у пацієнтів з легкою та середньо тяжкою астмою у залежності від кількості флаконів БАКД



**Рис. 3. Частка пацієнтів з важкими загостреннями астми протягом 21 дня після першого дня з більш ніж двома/чотирма/шістьма/вісьмома інгаляціями за потребою**

вістю використання комбінованої терапії ІКС/формотерол в режимі підтримуючої та полегшуючої терапії одночасно (MART) [12].

Дані SABINA демонструють, що надмірне використання БАКД — це загальне питання різних систем охорони здоров'я, яке не відповідає глобальним рекомендаціям, проте, надмірна довіра до БАКД досі залишається реальною терапією бронхіальної астми. Згідно даних Chan et al, до 70 % пацієнтів покладаються на свій «рятівний» інгалятор для полегшення симптомів [13].

Знаковим оновленням GINA від 2019 року були рекомендації щодо вибору препарату для полегшення симптомів для підлітків та дорослих. У цій якості рекомендовано вже з першого кроку лікування застосовувати ІКС/формотерол у низькій дозі як полегшувальний засіб переважного вибору. Окрім того, на кроках 3–5 GINA ІКС/формотерол у низькій дозі є полегшувальним засобом переважного вибору для пацієнтів, яким його призначають одночасно і як підтримуючу терапію. При астмі, що важко піддається лікуванню (кроки 4–5), із повторними загостреннями також приділяється увага комбінації ІКС/формотерол: перед призначенням біологічної чи додаткової терапії рекомендований перехід на ІКС/формотерол в режимі «базисно та за потребою» (MART) [5]. Цей вибір щодо так званих «молекул швидкої дії» обумовлений наявною доказовою базою та властивостями фіксованої комбінації ІКС (можливо використовувати будесонід чи беклометазон) та швидкодіючого БАТД формотеролу, яка дозволяє швидко впливати на симптоми астми і одночасно контролювати запалення, попереджаючи загострення [14].

На даний час існуюча доказова база з вивчення будесоніду/формотеролу у лікуванні легкої астми нараховує вже чотири великих дослідження: SYGMA 1 та 2, Novel START та PRACTICAL. У деяких з цих досліджень приймали участь і пульмонологи та алергологи нашої країни.

Novel START — це відкрите дослідження ефективності застосування інгалятора, що містить комбінацію будесоніду/формотеролу за потребою при легкій бронхіальній астмі. Терапія комбінацією будесоніду/формотеролу за потребою у порівнянні з базисною терапією низькими дозами будесоніду та сальбутамолом за потребою знижувала частоту будь-яких загострень на 51 % та частоту важких загострень на 60 % при зниженні стероїдного навантаження на 71 % [15].

На питання чи буде ефективна комбінація будесоніду/формотеролу за потребою у реальній клінічній практиці шукали відповідь й у дослідженні PRACTICAL, де порівнювали ефективність застосування цієї комбінації «за потребою» та підтримуючої терапії низькою дозою ІКС. Будесонід/формотерол як протизапальний бронхолітик за потребою в реальній клінічній практиці у дорослих хворих на бронхіальну астму знижував щорічну частоту важких загострень на 31 %, кількість звернень за терміною медичною допомогою і призначення системних кортикостероїдів в порівнянні з базисною терапією низькими дозами будесоніду у пацієнтів з легкою астмою. Зниження середньодобової дози кортикостероїдів було на 42 %, при цьому не відзначалося клінічно та статистично значущої різниці за показником вмісту оксиду азоту у повітрі, що видихається (FeNO), між групами [16].

Нещодавно опублікований post-hoc аналіз SYGMA 1 оцінював вплив протизапального засобу на полегшення симптомів загострення астми. Було встановлено, що при легкій астмі комбінація будесоніду/формотеролу за потребою зменшує короточасний ризик (впродовж 21 дня) серйозних загострень після одного дня більш високого вживання (більше двох інгаляцій «за потреби»), навіть при загальному нечастому застосуванні, та може зменшити ризик короточасних важких загострень шляхом своєчасного прийому підвищених доз ІКС/формотеролу при появі симптомів (рисунок 3) [17].

В Україні на даний час для лікування легкої астми у пацієнтів на 1–2 кроці терапії GINA неможлива для застосування комбінація ІКС/формотерол за потребою, оскільки немає препаратів з зареєстрованим показанням.

Цього року завершилися також і ряд досліджень щодо використання препаратів біологічної терапії для лікування тяжкої астми. Результати деяких з них доповідалися під час Європейських конгресів EAACI International Digital Congress 2020 та ERS 2020. Результати дослідження ANDHI, де оцінювали ефективність бенралізумабу у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою ( $\geq 150$  кл/мкл еозинофілів у периферійній крові) і назальним поліпозом. Було досягнуто зниження частоти загострень на 49 %, клінічного і статистично значущого поліпшення якості життя за опитувальником SGRQ у порівнянні з плаце-

бо на 24 тижні та покращення функції зовнішнього дихання і контролю бронхіальної астми у порівнянні з плацебо на 24 тижні та в перших вимірних тимчасових точках [18, 19]. А у реальній клінічній практиці у Великій Британії бенралізумаб при тяжкій еозинофільній астмі продемонстрував зниження частоти загострень незалежно від атопічного статусу [19].

Враховуючи представлені результати великих досліджень та останнього оновлення GINA від 2019 року, яка більше не рекомендує підліткам та дорослим лише БАҚД, що застосовуються за потреби для полегшення симптомів, необхідно змінити ставлення лікарів та пацієнтів до використання БАҚД та оновити національні принципи системи охорони здоров'я з тією метою, щоб пацієнти не застосовували лише монотерапію препаратами БАҚД для лікування астми.

## ЛІТЕРАТУРА

- Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2020. Available at: [www.globalasthma-network.org](http://www.globalasthma-network.org)
- Rabe KF, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16(5):802–807.
- Pavord I, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
- Перцева ТА, Гашинова КЮ. «Трудная» астма: жизнь продолжается. *Здоров'я України*. 2007;8(165):35–36.
- Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2019. Available at: [www.globalasthma-network.org](http://www.globalasthma-network.org)
- Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting  $\beta_2$ -agonist use in asthma. *Eur Respir J*. 2019;1901858.
- Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: an overview of short-acting  $\beta_2$ -agonist use in asthma in European countries. *Adv Ther*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01233-0>.
- Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting  $\beta_2$ -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv Ther* 2020;37:4190–4208.
- Ekström M, Nwaru B, Pal Hasvold L, et al. Are SABA-reliant asthma patients receiving adequate ICS therapy? A nationwide cohort study in Sweden (HERA) [poster]. Presented at: European Respiratory Society International Congress 28 Sept–2 Oct. 2019. Madrid, Spain.
- Bateman ED, et al. Reimbursement for asthma care is a universal barrier to achieving asthma symptom control: the SABINA III study. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020 (Digital).
- Kupczyk M. Predictors of Excessive Short-Acting Beta2-Agonist Use and Asthma Exacerbations: A Retrospective Analysis of a Polish Prescription Database. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020. (Digital).
- Dobek R. Effect of Combined Inhaled Corticosteroid-Formoterol Therapy on Short-Acting Beta2-Agonist Use in Poland: A Retrospective Analysis of Pharmacy Reports. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020. (Digital).
- Chan AHY, et al. SABA Reliance Questionnaire (SRQ): Identifying Patient Beliefs Underpinning Reliever Overreliance in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3482–3489.
- Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701688.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020–2030.
- Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:919–928.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2020;(published online Oct 1). Available at: [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory)
- Canonica GW et al. Virtual presentation at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology International Digital Congress (EAACI); June 6–8, 2020.
- Jackson DJ et al. Virtual presentation at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology International Digital Congress (EAACI); June 6–8, 2020; London, UK

## REFERENCES

- Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2020. Available at: [www.globalasthma-network.org](http://www.globalasthma-network.org)
- Rabe KF, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16(5):802–807.
- Pavord I, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391:350–400.
- Pertseva TA, Gashynova KYu. "Trudnaya" astma: zhizn prodolzhaetsya («Difficult» asthma: life goes on). *Zdorov'ya Ukrainy* 2007;8(165):35–36.
- Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2019. Available at: [www.globalasthma-network.org](http://www.globalasthma-network.org)
- Cabrera CS, Nan C, Lindarck N, et al. SABINA: global programme to evaluate prescriptions and clinical outcomes related to short-acting  $\beta_2$ -agonist use in asthma. *Eur Respir J* 2019;1901858.
- Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: an overview of short-acting  $\beta_2$ -agonist use in asthma in European countries. *Adv Ther* 2019. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01233-0>.
- Bloom CI, Cabrera C, Arnetorp S, et al. Asthma-related health outcomes associated with short-acting  $\beta_2$ -agonist inhaler use: an observational UK study as part of the SABINA global program. *Adv Ther*. 2020;37:4190–4208.
- Ekström M, Nwaru B, Hasvold PL, et al. Are SABA-reliant asthma patients receiving adequate ICS therapy? A nationwide cohort study in Sweden (HERA). Presented at: European Respiratory Society International Congress. 28 Sept–2 Oct, 2019; Madrid, Spain.
- Bateman ED, et al. Reimbursement for asthma care is a universal barrier to achieving asthma symptom control: the SABINA III study. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020 (Digital).
- Kupczyk M. Predictors of Excessive Short-Acting Beta2-Agonist Use and Asthma Exacerbations: A Retrospective Analysis of a Polish Prescription Database. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020. (Digital).
- Dobek R. Effect of Combined Inhaled Corticosteroid-Formoterol Therapy on Short-Acting Beta2-Agonist Use in Poland: A Retrospective Analysis of Pharmacy Reports. Presented at the European Respiratory Society International Congress, 7–9 September 2020. (Digital).
- Chan AHY, et al. SABA Reliance Questionnaire (SRQ): Identifying Patient Beliefs Underpinning Reliever Overreliance in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3482–3489.
- Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1701688.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020–2030.
- Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919–928.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2020;(published online Oct 1). Available at: [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory)
- Canonica GW, et al. Virtual presentation at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology International Digital Congress (EAACI); June 6–8, 2020.
- Jackson DJ, et al. Virtual presentation at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology International Digital Congress (EAACI); June 6–8, 2020; London, UK.