

# Будесонид / формотерол Турбухалер® в режиме «по потребности» при легкой бронхиальной астме: результаты исследований SYGMA-1, -2 (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)

С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, З.Р.Айсанов<sup>2</sup>, А.С.Белевский<sup>2</sup>, А.В.Емельянов<sup>3</sup>, Н.П.Княжеская<sup>2</sup>, О.М.Курбачева<sup>4</sup>, И.В.Лещенко<sup>5</sup>, Н.М.Ненашева<sup>6</sup>

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Емельянов Александр Викторович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

**Княжеская Надежда Павловна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Курбачева Оксана Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Ненашева Наталья Михайловна** – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

## Резюме

Согласно современным представлениям, бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием различных по времени и интенсивности респираторных симптомов, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. В целом БА является причиной ухудшения статуса здоровья и качества жизни примерно у 339 млн взрослых и детей. Несмотря на то, что БА является хроническим заболеванием, в основе которого лежит воспаление, в реальной клинической практике пациенты с БА получают противовоспалительную базисную терапию в недостаточном объеме, чрезмерно полагаясь на короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты (КДБА), применение которых может маскировать ухудшение симптомов заболевания. Монотерапия КДБА в режиме «по потребности» не оказывает влияния на хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе развития и прогрессирования БА. В результате у этих пациентов сохраняется риск обострений БА и прогрессирования заболевания. Принимая во внимание низкую приверженность пациентов базисной терапии и высокую зависимость от применения КДБА, очевидным становится факт необходимости появления новой стратегии ведения пациентов с более легким течением БА (ступени терапии I–II), при использовании которой будет учтена необходимость противовоспалительной терапии БА. Появление нового подхода стало возможным после получения результатов клинической программы SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma – Симбикорт® по потребности у пациентов с легкой БА). Эффективность применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг / доза в режиме «по потребности» превосходила таковую при использовании КДБА по потребности в отношении контроля над симптомами БА и снижения частоты тяжелых обострений на 64 % ( $p < 0,001$ ). По результатам исследований SYGMA-1 и -2 также подтверждено, что использование комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг / доза по потребности не менее эффективно предупреждает обострения БА по сравнению с регулярным приемом будесонида при снижении кумулятивной дозы будесонида не менее чем на 75 %.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты, фиксированная комбинация будесонид / формотерол по потребности, клиническая программа SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma).

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М. Будесонид / формотерол Турбухалер® в режиме «по потребности» при легкой бронхиальной астме: результаты исследований SYGMA-1, -2 (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma). Пульмонология. 2019; 29 (4): 419–427. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-419-427

# Budesonide/formoterol Turbuhaler® as needed in mild asthma: results of SYGMA-1 and -2 trials (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma)

Sergey N. Avdeev<sup>1</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>2</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>2</sup>, Alexandr V. Emelyanov<sup>3</sup>,  
Nadezhda P. Knyazhetskaya<sup>2</sup>, Oksana M. Kurbacheva<sup>4</sup>, Igor' V. Leshchenko<sup>5</sup>, Natal'ya M. Nenasheva<sup>6</sup>

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115478, Russia;

5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

## Author information

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Alexandr V. Emelyanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (901) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

**Nadezhda P. Knyazhetskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Oksana M. Kurbacheva**, Doctor of Medicine, Professor, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-24-60; e-mail: kurbacheva@gmail.com

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**Natal'ya M. Nenasheva**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

## Abstract

According to the modern concepts, asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation and respiratory symptoms, which vary in time and intensity and manifest together with variable obstruction of the airways. Asthma is responsible for the deterioration of health status and quality of life in approximately 339 million of adult patients and children worldwide. Despite the fact that asthma is a chronic inflammatory disease, patients with asthma generally inadequately receive anti-inflammatory therapy in real clinical practice and rely on short-acting  $\beta_2$ -agonists (SABA) too much; this can "mimic" worsening of asthma symptoms. SABA monotherapy "on demand" does not affect chronic airway inflammation, underlying asthma occurrence and progression. As a result, such patients still have the risk of asthma exacerbation and disease progression. Therefore, the need of a new therapeutic strategy for patients with milder asthma (steps 1 and 2), which would provide anti-inflammatory treatment considering the low adherence to the regular maintenance therapy and high dependency on SABA, is obvious. Such approach has become available after the SYGMA (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma) trial was completed. According to the results of this trial, budesonide/formoterol 160/4.5  $\mu\text{g}/\text{dose}$  as needed was superior to as needed SABA in better asthma control and decrease in severe asthma exacerbation rate by 64% ( $p < 0.001$ ). Results of SYGMA 1 and 2 trials also demonstrated that budesonide/formoterol 160/4.5  $\mu\text{g}/\text{dose}$  as needed was noninferior compared to regular treatment with budesonide in preventing severe asthma exacerbations while the cumulative dose of budesonide was reduced by  $\geq 75\%$ .

**Key words:** asthma, inhaled corticosteroids, short-acting  $\beta_2$ -agonists, budesonide/formoterol fixed combination as needed, SYGMA trial (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma).

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Emelyanov A.V., Knyazhetskaya N.P., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M. Budesonide/formoterol Turbuhaler® as needed in mild asthma: results of SYGMA-1, -2 trials (SYmbicort® Given as needed in Mild Asthma). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 419–427 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-419-427

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с переменным течением [1, 2]. Вне зависимости от степени тяжести БА, т. е. даже при легкой интермиттирующей БА, наблюдаются признаки субклинического воспаления [3]. По оценке экспертов, распространенность легкой БА в целом составляет 50–70 % [4]. По результатам анализа контроля над большими БА стабильного течения в Испании согласно опроснику Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma – GINA*) показано, что среди пациентов с легкой БА, получающих лечение согласно ступени I и II, заболевание контролируется только в 52,4 и 43,4 %

случаев соответственно [5]. В известном исследовании REALISE уровень контроля над БА также был достаточно низким. При легкой БА у 25 % больных отмечались тяжелые обострения за предшествующие 12 мес. [6]. По данным недавнего исследования [7], проведенного среди больных легкой БА в Китае, Франции, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США, показано, что у 19 % больных были обострения, требующие госпитализации в течение 1 года, что указывает на недостаточный контроль над заболеванием. Что касается российских пациентов, то в исследовании НИКА уровень контроля над легкой БА отмечался только в 39 % случаев [8]. Хотя данные получены в 2010–2011 гг., вряд ли ситуация

кардинально изменилась. По результатам анализа, проведенного в Великобритании, показано, что 9 % умерших от БА больных получали лечение по поводу БА легкого течения [9]. Таким образом, приходится констатировать, что при легкой БА существующие стратегии и подходы к терапии не позволяют установить контроль над заболеванием и пациенты все еще находятся в зоне риска развития тяжелых обострений.

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (РРО), степень тяжести впервые диагностированной БА определяется на основании клинической картины; таким образом, принято выделять легкую интермиттирующую и легкую персистирующую БА. У лиц с легкой интермиттирующей БА, как правило, дневные симптомы отмечаются реже 1 раза в неделю, ночные симптомы — не чаще 2 раз в месяц, обострения короткие, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) составляют  $\geq 80$  %<sub>долж.</sub>, разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> —  $< 20$  %. У пациентов с легкой персистирующей БА отмечаются дневные симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день; ночные симптомы могут быть чаще 2 раз в месяц; при обострениях физическая активность может снизиться, могут также отмечаться нарушения сна; показатели ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ могут составлять  $\geq 80$  %<sub>долж.</sub>, разброс ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> — 20–30 % [1]. У пациентов с верифицированным диагнозом БА и уже получающих терапию степень тяжести определяется ретроспективно на основании того объема терапии, который позволяет достичь контроля над симптомами и обострениями БА. Следовательно, в соответствии с международными и отечественными рекомендациями больными БА легкой степени считаются лица, получающие лечение на ступени I и II по GINA [1, 2]. На основании Российских клинических рекомендаций, на ступени I предпочтительной поддерживающей терапией для пациентов с легкой БА являются комбинации низких доз иГКС и быстродействующих  $\beta_2$ -агонистов (БДБА) в режиме «по потребности», к которым относятся фиксированная комбинация будесонид / формотерол Турбухалер с 12 лет и фиксированная комбинация сальбутамол / беклометазон — с 18 лет. Предпочтительный выбор на II ступени — регулярное применение низких доз иГКС или низких доз иГКС / БДБА по потребности. В качестве предпочтительного препарата для купирования приступов и симптомов БА у пациентов на ступени I и II также рекомендованы низкие дозы иГКС / БДБА по потребности; КДБА по потребности для купирования приступов БА относятся к категории «другая терапия» [1].

Несмотря на то, что в основе патогенеза БА лежит воспаление дыхательных путей, у пациентов с легкой БА клиническими рекомендациями предусматривалось применение только бронхолитической терапии для облегчения симптомов без патогенетического лечения. Эти рекомендации, существовавшие в течение почти 30 лет, привели

к устойчивой привычке пациентов и зачастую врачей полагаться в первую очередь на назначение и применение КДБА при постановке диагноза БА, что, в свою очередь, приводит к увеличению риска тяжелых обострений и смерти при БА [4, 10].

По данным исследования INSPIRE, в котором изучалось отношение и поведение взрослых пациентов с БА ( $n = 3\,415$ ) в 11 странах, 39 % больных БА считают, что при хорошем самочувствии нет необходимости принимать лекарственные препараты каждый день, при этом 90 % хотят получать терапию, при которой обеспечивается немедленное облегчение симптомов [11]. Именно поэтому ухудшение и нарастание симптоматики БА обуславливает применение пациентами с БА в первую очередь КДБА в качестве терапии «скорой помощи» [12]. В исследовании AIRE, проведенном в 7 странах, в рамках которого проводился телефонный опрос пациентов с БА, продемонстрировано, что за 1 мес. ингаляторы «скорой помощи» использовали почти  $\frac{2}{3}$  больных и лишь 23 % регулярно применяли иГКС [13].

Последствия чрезмерного использования КДБА при БА отражены в исследовании *R.Stanford* [14], по данным которого показано, что риск госпитализаций и назначений системных ГКС (сГКС) при применении  $\geq 3$  ингаляторов КДБА в год был в 2 раза выше по сравнению с использованием 0–2 ингаляторов КДБА в год.

Важно отметить, что у пациентов с БА до сих пор отмечаются **низкий уровень контроля над БА и высокий риск тяжелых обострений** вне зависимости от степени тяжести БА, а также тенденция к **низкой приверженности регулярной противовоспалительной терапии и чрезмерной зависимости от КДБА** [15, 16].

Для снижения частоты тяжелых обострений БА и риска смерти необходимо менять парадигму лечения пациентов с БА, особенно легкого течения. Одной из потенциальных стратегий терапии в данном случае является применение в режиме «по потребности» комбинации быстродействующего  $\beta_2$ -агониста — для симптоматического лечения и быстрого купирования приступа, а также иГКС в качестве противовоспалительного компонента. Уже доказана эффективность в таком режиме комбинации беклометазона и КДБА при легкой БА [17]. Следующим препаратом, который изучался в этом аспекте, стала комбинация будесонид / формотерол в клинической программе SYGMA.

## Цели и дизайн исследований SYGMA-1 и SYGMA-2

Целью исследовательской программы SYGMA (*Symbicort® Given as needed in Mild Asthma*) явилась оценка эффективности и безопасности комбинированного противовоспалительного препарата будесонид / формотерол в ответ на возникновение симптомов при легкой БА [18, 19]. Результаты многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых III фазы исследований SYGMA-1 и SYGMA-2 продолжительностью 52 нед., в которых принимали участие также пациенты российских

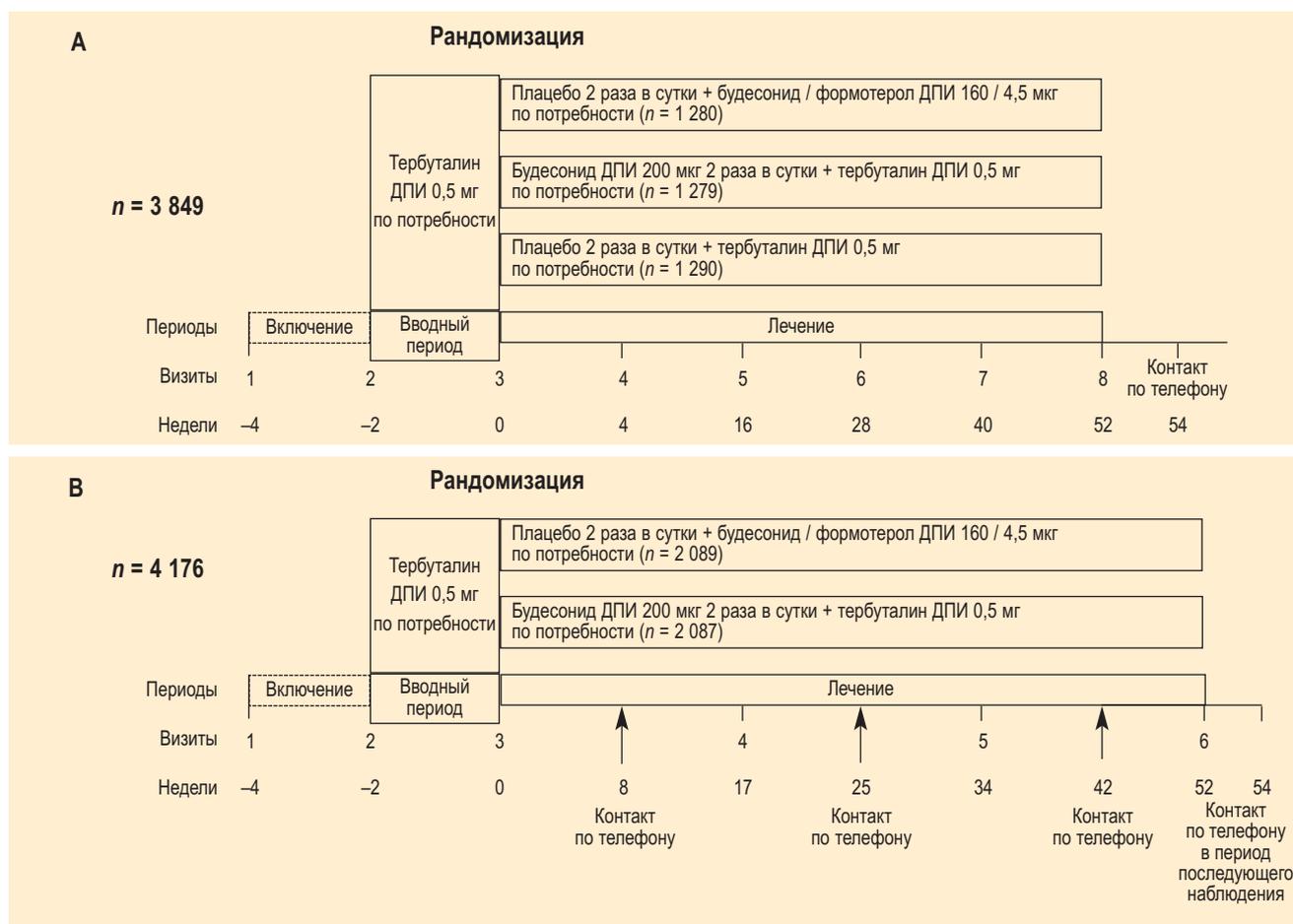


Рис. 1. Дизайн исследований: А – SYGMA-1; В – SYGMA-2 [20, 21]  
 Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.  
 Figure 1. Design of trials: A, SYGMA-1; B, SYGMA-2 [20, 21]

центров, опубликованы в мае 2018 г. в журнале «*The New England Journal of Medicine*» [20, 21].

В исследовании SYGMA-1 (n = 3 849) сравнивалась эффективность применения комбинации будесонид / формотерол в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) 160 / 4,5 мкг в режиме «по потребности», короткодействующего бронходилататора тербуталин 0,5 мг по потребности и регулярная терапия будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности (рис. 1А).

Первичной целью исследования SYGMA-1 являлось доказательство преимуществ применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» в сравнении с использованием тербуталина по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА согласно электронным дневникам<sup>1</sup>.

Вторичными конечными точками являлись сопоставимая эффективность применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ по потребности с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА, частота тяжелых и среднетяжелых обострений БА и время до первого тяжелого и среднетяжелого обострения, изменения суммы баллов по опросникам по контролю над симптомами бронхиальной астмы (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*), оценки качества жизни у больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*), изменения функции легких, применения ИГКС и приема препаратов неотложной помощи.

В исследовании SYGMA-2 проводилось сравнение применения комбинации будесонид / формоте-

<sup>1</sup> Неделя с хорошим контролем над БА, согласно электронным дневникам, считалась достигнутой в следующих случаях:

- достигнуты ≥ 2 критериев (≤ 2 дней с ежедневными симптомами БА по оценке выраженности симптомов > 1\*\*, ≤ 2 дней применения препарата по потребности (максимум до 4 случаев в неделю); утренняя ПСВ ≥ 80 % от прогнозируемого значения ежедневно);
- должны быть достигнуты следующие критерии: отсутствие ночных пробуждений из-за БА; отсутствие необходимости в дополнительной ингаляционной терапии или приеме сГКС из-за БА.

\*\* – Оценка выраженности симптомов:

0 – отсутствие симптомов БА;

1 – Вы осведомлены о наличии у Вас симптомов БА, однако можете легко их переносить;

2 – БА вызывает у Вас определенный дискомфорт, нарушающий повседневную активность (или нарушение сна);

3 – Вы не можете выполнять повседневную активность (или полностью нарушен сон) из-за наличия у Вас БА.

рол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» и регулярной терапии будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности. В исследование были включены и рандомизированы 4 215 пациентов, в анализ — 4 176 больных (см. рис. 1В).

Первичной целью исследования SYGMA-2 являлось доказательство сопоставимой эффективности применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг в форме ДПИ в режиме «по потребности» с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + тербуталин 0,5 мг по потребности по влиянию на частоту тяжелых обострений БА в течение 1 года. В соответствии с критериями рабочей группы Американского торакального и Европейского респираторного обществ тяжелым обострением БА считалось ухудшение течения БА, связанное с медицинским вмешательством и необходимостью применения сГКС в течение  $\geq 3$  дней (или инъекции депо-форм ГКС) или госпитализация по поводу БА с необходимостью применения сГКС, или обращение в отделение неотложной помощи (или другой срочный незапланированный визит в учреждение здравоохранения) по поводу БА с необходимостью применения сГКС.

Вторичными конечными точками являлись применение иГКС, прием препаратов по потребности, оценка контроля над БА и качества жизни по опросникам ACQ-5, AQLQ, а также показатели функции легких.

### Критерии включения и рандомизации в исследованиях SYGMA-1 и SYGMA-2

В исследования были включены пациенты 12 лет и старше с подтвержденным диагнозом БА по меньшей мере в течение 6 мес. (GINA, 2012), нуждающиеся, по оценке исследователя, в объеме терапии, соответствующем II ступени по GINA и получающие терапию в течение 30 дней до 2-го визита; II ступень по GINA определялась как неконтролируемое течение при применении КДБА в режиме «по потребности» (1-я подгруппа) или БА с хорошим контролем на фоне поддерживающей терапии низкими дозами иГКС или антагонистами к лейкотриеновым рецепторам + КДБА по потребности (2-я подгруппа). Подтверждение диагноза требовалось либо по записи в медицинской карте, либо на основании теста обратимости обструкции после введения бронходилататора (тест проводился на 2-м или 3-м визите), по результатам которого прирост ОФВ<sub>1</sub> должен составлять 12 % и 200 мл от изначального показателя до введения бронходилататора.

**Дизайн исследований.** Все препараты в исследованиях SYGMA-1, SYGMA-2 применялись с помощью ДПИ Турбухалер®, при этом соответствующие данные регистрировались в электронном виде с помощью электронного устройства регистрации данных, разработанного специально для ДПИ. В обоих исследованиях пациентов предупреждали о необходимости обратиться к исследователю для

проведения дополнительной оценки в случае, если они выполнили > 12 ингаляций комбинации будесонид / формотерол или тербуталина по требованию в течение 1 суток.

Исследование SYGMA-1 должно было соответствовать регуляторным требованиям для исследований III фазы, поэтому был необходим высокий уровень комплаенса ( $\geq 80$  %) приему препаратов. Пациенты применяли ингалятор для поддерживающей терапии в слепом режиме и при этом получали соответствующие напоминания 2 раза в сутки в соответствии со своим электронным дневником.

Таким образом, в исследовании SYGMA-1 использовался электронный мониторинг приема препаратов и электронный сбор данных по симптомам и показателям ПСВ. Пациент мог быть рандомизирован в одну из групп только при корректном заполнении (2 раза в день) электронного дневника  $\geq 8$  дней из 10 последних дней вводного периода и правильном применении ДПИ. В исследовании больные могли при необходимости принимать иГКС при ухудшении состояния, при этом проводился анализ дополнительной терапии иГКС.

В отличие от SYGMA-1, исследование SYGMA-2 было наиболее приближено к реальной практике — отсутствовали активное напоминание о приеме препаратов, ведении электронного дневника, ежедневный сбор данных о симптомах и использование пикфлоуметра, планировались также всего 2 промежуточных визита к врачу.

### Ключевые результаты исследований SYGMA

**Характеристика пациентов на момент включения в исследование.** В исследовании SYGMA-1 принимали участие пациенты (61,1 % — женщины), средний возраст которых составил 39,6 года; среднее время установления диагноза БА — 6,4 года; среднее значение ОФВ<sub>1</sub> — 84,18 %<sub>долж.</sub> До исследования 44,5 % больных получали короткодействующие бронхолитические препараты, 55,5 % — иГКС или антилейкотриеновые препараты; оценка по ACQ-5 в среднем составляла 1,57 балла; у 19,7 % больных за предыдущие 12 мес. отмечены тяжелые обострения. Характеристики пациентов, принимавших участие в исследовании SYGMA-2, были во многом схожи с таковыми у участников SYGMA-1, однако у 22 % больных, принимавших участие в исследовании SYGMA-2, за 12 мес. до включения в исследование наблюдались тяжелые обострения.

### Основные результаты SYGMA-1

При терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ в режиме «по потребности») показаны следующие результаты:

- бoльшая эффективность по сравнению с тербуталином по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА (34,4 и 31,1 % соответственно; отношение шансов (ОШ) — 1,14;  $p = 0,046$ ). Шансы достичь контроля над БА при



Рис 2. Время до первого тяжелого обострения бронхиальной астмы в исследовании SYGMA-1 [20]  
Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.  
Figure 2. Time to first severe asthma exacerbation in SYGMA-1 trial [20]

приеме комбинации будесонид / формотерол по потребности были на 14 % выше, чем при использовании тербуталина по потребности. Таким образом, первичная цель исследования SYGMA-1 была достигнута;

- меньшая эффективность по сравнению с регулярной терапией будесонидом (200 мкг 2 раза в сутки) + КДБА по потребности по количеству недель с хорошим контролем над БА (34,4 и 44,4 % соответственно; ОШ – 0,64; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,57–0,73);
- снижение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений на 60 % ( $p < 0,001$ ) и достоверное снижение частоты тяжелых обострений БА на 64 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с приемом тербуталина по потребности. Частота обострений БА достоверно не различалась между группами применения комбинации будесонид / формотерол по потребности и будесонида в качестве поддерживающей терапии;
- неменьшая эффективность по сравнению с будесонидом в качестве поддерживающей терапии 2 раза в сутки (отношение рисков (ОР) – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,65; 1,24;  $p = 0,52$ ) и превосходство над приемом тербуталина по потребности (ОР – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,33–0,58;  $p < 0,001$ ) в отношении увеличения времени до первого тяжелого обострения БА (рис. 2);
- по данным опросника АСQ-5 отмечена большая эффективность применения комбинации будесонид / формотерол в форме ДПИ по потребности по сравнению с тербуталином по потребности в отношении контроля над БА (средняя разница – (–0,15); 95%-ный ДИ – (–0,20 – (–0,11)), однако меньшая эффективность, чем при регулярной терапии будесонидом (средняя разница – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,10–0,20). При этом ни в одной из групп не достигнуто клинически значимого снижения на 0,5 балла по опроснику АСQ-5;
- медианная суточная доза иГКС у получавших будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) была на 83 % меньше, чем в группе регулярной терапии будесонидом (57 и 340 мкг соответственно);
- отмечена высокая приверженность регулярной терапии (примерно 79 % во всех группах) [20].

### Основные результаты исследования SYGMA-2

По данным исследования SYGMA-2 установлено следующее:

- по частоте тяжелых обострений за 1 год (0,11 и 0,12 соответственно) терапия комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) не уступает регулярной терапии будесонидом (рис. 3);

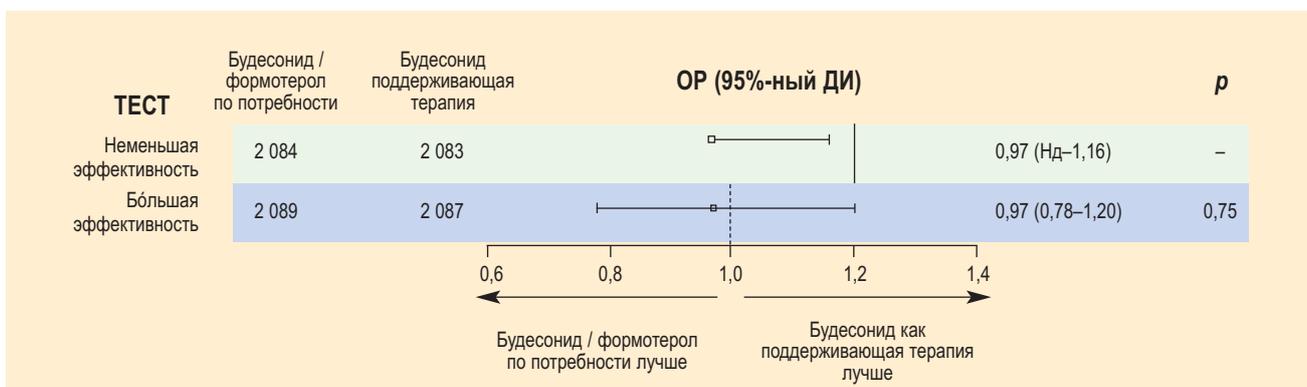


Рис 3. Ежегодная частота тяжелых обострений бронхиальной астмы в исследовании SYGMA-2 [21]  
Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Нд – нет данных.  
Figure 3. Annual rate of severe asthma exacerbations in SYGMA-2 trial [21]

- между группами не отмечено разницы по времени до первого тяжелого обострения БА;
- снижение баллов по опросникам ACQ-5 и AQLQ было меньше в группе получавших будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) по сравнению с регулярной терапией будесонидом. Ни в одной из групп не достигнуто клинически значимого снижения на 0,5 балла по опроснику ACQ-5;
- при терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) больным требовалось в среднем 0,52 ингаляции в сутки, а при терапии тербуталином по потребности на фоне регулярного приема будесонида – 0,49;
- в группе терапии комбинацией будесонид / формотерол (ДПИ по потребности) медианная суточная доза иГКС была на 75 % меньше, чем в группе регулярной терапии будесонидом (66 и 267 мкг соответственно);
- отмечена высокая приверженность регулярной терапии (примерно 63 % во всех группах) [21].

### Результаты оценки безопасности в рамках исследований SYGMA-1 и SYGMA-2:

- при проведении обоих исследований наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) (зарегистрированы как минимум у 2 % пациентов) были инфекция верхних дыхательных путей, БА, фарингит, бронхит, головная боль и аллергический ринит;
- существенных различий между группами лечения в отношении НЯ в целом не отмечено, за исключением более высокой частоты НЯ, которые стали причиной досрочной отмены исследуемой терапии (2,9 %) и большего числа пациентов как минимум с 1 тяжелым обострением, при котором потребовалась госпитализация (1,2 %) в группе применения тербуталина по требованию в исследовании SYGMA-1 [20, 21].

Результаты клинической программы SYGMA по изучению применения фиксированной комбинации будесонид / формотерол в системе доставки ДПИ являются безусловно ценными как для медицинского сообщества, так и для пациентов с БА.

В отношении предотвращения среднетяжелых и тяжелых обострений БА наиболее важным результатом явилось доказательство сопоставимой эффективности применения фиксированной комбинации иГКС / длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (в данном случае – формотерол и будесонид) по потребности при регулярной терапии иГКС + КДБА, однако при этом отмечена значительно меньшая нагрузка ГКС. При сравнении комбинированной терапии комбинацией будесонид / формотерол по потребности и применения КДБА по потребности получен еще один значимый результат для клинической практики – снижение тяжелых обострений БА на

64 % в пользу фиксированной комбинации и бóльшая эффективность при достижении контроля.

Таким образом, терапия комбинацией будесонид / формотерол с противовоспалительным действием, целью которой является купирование приступов и симптомов, направлена в первую очередь на снижение частоты обострений БА. «Золотым стандартом» достижения контроля над БА остается регулярная терапия иГКС.

Для пациентов наиболее значима эффективность в отношении снижения частоты тяжелых обострений БА и влияние на нагрузку ГКС. При сравнении комбинации будесонид / формотерол по потребности и поддерживающей терапии будесонидом отмечено, что в исследовании SYGMA-1 доза ГКС была ниже на 83 %, а в SYGMA-2 – на 75 %, несмотря на то, что пациентам давалась полная свобода в отношении частоты использования препаратов по потребности. Приблизительно 70 % дней пациенты не принимали никаких препаратов для купирования симптомов. Важно подчеркнуть преимущества фиксированной комбинации будесонид / формотерол по потребности с точки зрения психологии человека – «интуитивный» прием препарата по требованию для облегчения симптомов и приступов БА и при этом дополнительное «принудительное» получение патогенетической противовоспалительной терапии. Поэтому, отвечая на вопрос: «что важнее для пациента – достижение контроля над БА или снижение частоты обострений?», следует признать, что важны оба показателя. Контроль над БА, безусловно, связан с частотой тяжелых обострений – чем лучше контроль, тем ниже риск обострения. Однако приоритетной целью терапии БА остается все-таки снижение частоты тяжелых обострений, а значит – снижение риска смерти.

Несомненным становится факт, что при терапии фиксированной комбинацией будесонид / формотерол ДПИ по потребности обеспечивается преемственность терапии между I, II и III степенями лечения БА, т. е. при переходе от эпизодической терапии КДБА сразу к регулярной терапии. Регистрация показателя «легкая БА» для применения комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг (ДПИ Турбухалер® в режиме «по потребности») обеспечивает возможность лечения БА любой степени тяжести одной фиксированной комбинацией<sup>2</sup>.

### Заключение

Безусловно, результаты клинической программы SYGMA, полученные по данным лечения пациентов с легкой БА, внесли важный вклад в формирование новых стратегий лечения легкой БА, что нашло отражение в ключевых изменениях международных рекомендаций GINA (2019) за последние 30 лет. Высокий риск развития тяжелых обострений у пациентов с БА любой степени тяжести, в частности при легкой БА,

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

позволил исключить монотерапию КДБА и рекомендовать низкие дозы противовоспалительной терапии у взрослых пациентов с БА и подростков по потребности (симптоматически) или на регулярной основе. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол по потребности на сегодняшний день представлена в качестве предпочтительной терапии для купирования симптомов БА и предпочтительной базисной терапии у пациентов на I, II ступени терапии (GINA, 2019) [2].

Неоспоримым остается факт, что полученные доказательства для новой стратегии лечения легкой БА – концепции *Anti-inflammatory Reliever* или противовоспалительный бронхолитический препарат (терапии для купирования приступов и симптомов с противовоспалительным действием) позволят не только уменьшить бремя БА для пациентов, но и снизить риск смерти, связанной с БА, а также частоту тяжелых обострений.

#### Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

#### Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and of other third parties resulted from this publication and the information spread.

## Литература

1. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 14.10.19].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: May 20, 2015].
3. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
4. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
5. Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Лешенкова Е.В., Партави М.С. Фармакотерапия бронхиальной астмы: современное состояние и перспективы развития. *Фарматека.* 2018; 8: 58–64. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.8.58-64.
6. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
7. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. *Пульмонология.* 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95.
8. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to global initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
9. 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. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
10. Bo D., Small M. Disease Burden of mild asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
11. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
12. Levy M.L., Andrews R., Buckingham R. et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). Confidential Enquiry report, May 2014. London: Royal College of Physicians, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
13. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii: 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
14. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
15. Barnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
16. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
17. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
18. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 594–599. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811100.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 11510801.
20. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M. et al. Validation of  $\beta$ -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (5): 995–1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.053.
21. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.

Поступила 15.10.19

## References

1. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2019. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskije-rekomendatsii/> [Accessed: October 14, 2019] (in Russian).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [Accessed: May 20, 2015].
3. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
4. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma [article and supplementary appendix]. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
5. Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Partavi M.S. [Pharmacological therapy of bronchial asthma: state-of-art and future perspectives]. *Farmateka* 2018; (8): 58–64. DOI: 10.18565/pharmateka.2018.8.58-64 (in Russian).
6. Boulay M.E., Boulet L.P. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.015.
7. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (1): 84–95. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95 (in Russian).
8. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B. et al. Measurement of asthma control according to global initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13: 50. DOI: 10.1186/1465-9921-13-50.
9. 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. DOI: 10.1038/nppcr.2014.9.
10. Bo D., Small M. Disease Burden of mild asthma: Findings from a Cross-Sectional Real-World Survey. *Adv. Ther.* 2017; 34 (5): 1109–1127. DOI: 10.1007/s12325-017-0520-0.
11. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
12. Levy M.L., Andrews R., Buckingham R. et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). Confidential Enquiry report, May 2014. London: Royal College of Physicians, 2014. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
13. O'Byrne P.M., Jenkins C., Bateman E.D. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii: 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
14. Reddel H.K., Busse W.W., Pedersen S. et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017; 389 (10065): 157–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X.
15. Bärnes C.B., Ulrik C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468. DOI: 10.4187/respcare.03200.
16. O'Byrne P.M., FitzGerald J.M., Zhong N. et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials.* 2017; 18 (1): 12. DOI: 10.1186/s13063-016-1731-4.
17. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
18. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 594–599. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811100.
19. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807. DOI: 11510801.
20. Schatz M., Zeiger R.S., Vollmer W.M. et al. Validation of  $\beta$ -agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (5): 995–1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.053.
21. Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.

Received October 15, 2019