

Тактика лечения пациентов с бронхиальной астмой в свете международных и российских клинических рекомендаций

Л.В. Коршунова¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (post_luda@mail.ru);

С.И. Глотов¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (sergeyglot@mail.ru);

О.М. Уряшев¹, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (uryasev08@yandex.ru).

И.Б. Пономарева¹, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (docib@yandex.ru);

Н.П. Молоткова¹, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (nad.olo@yandex.ru);

Э.В. Столяров², врач-терапевт терапевтического отделения (stolarnauka@mail.ru).

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница», (390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3А).

Врачу первичного звена (участковому терапевту, врачу общей практики) важно иметь представление об адекватной медикаментозной терапии стабильной бронхиальной астмы (БА) и обострений, согласно последним международным (GINA 2022, 2023) и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению (2022). Это существенно снизит риск побочных явлений от неправильной терапии, количества обострений, улучшит качество жизни пациентов с БА.

Ключевые слова: стабильная бронхиальная астма, обострения бронхиальной астмы, лечение, федеральные клинические рекомендации.

Treatment tactics for patients with bronchial asthma in the light of international and russian clinical guidelines

L.V. Korshunova¹, Candidate of Medical Sciences, associate Professor, Department of faculty therapy named after Professor V.Ya. Garmash (post_luda@mail.ru);

S. I. Glotov¹, Candidate of Medical Sciences, associate Professor, Department of faculty therapy named after Professor V.Ya. Garmash (sergeyglot@mail.ru);

O.M. Uryasev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of Department of faculty therapy named after Professor V.Ya. Garmash (uryasev08@yandex.ru);

I.B. Ponomareva¹, Candidate of Medical Sciences, associate Professor, Department of faculty therapy named after Professor V.Ya. Garmash (docib@yandex.ru);

N.P. Molotkova¹, assistant at the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (nad.olo@yandex.ru);

E.V. Stolyarov², therapist of the therapeutic department (stolarnauka@mail.ru).

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, Russia, 390026);

² The State budgetary institution of the Ryazan region "Regional Clinical Hospital" (3A, Internatsionalnaya str., Ryazan, Russia, 390039).

It is important for a primary care doctor (local therapist, general practitioner) to have an idea of adequate drug therapy for stable bronchial asthma and exacerbations according to the latest international (GINA 2022, 2023) et Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment (2022). This will significantly reduce the risk of side effects from improper therapy, the number of exacerbations, and improve the quality of life of patients with bronchial asthma.

Keywords: stable bronchial asthma, exacerbations of bronchial asthma, treatment, federal clinical guidelines.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных респираторных заболеваний. В настоящее время есть тенденция к увеличению данной патологии [1, 2], но в России отмечается гиподиагностика и поздняя диагностика астмы.

По данным статистики 2023 года распространенность БА в России от 6 до 8 % по разным регионам. С учетом населения РФ истинные цифры заболеваемости БА, должны быть 9–12 млн, при зарегистрированных на сегодняшний день 1,5 млн человек.

Кроме поздней диагностики, часто отмечается несоблюдение стандартов при ведении данной группы больных, что приводит к более тяжелому течению заболевания, высокому проценту инвалидизации и летальности пациентов [1, 2].

Регламентируют действия врача при работе с пациентами, страдающими БА, федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА (2022), которые составлены на основании GINA 2022-2023 (Global Initiative for Asthma [Глобальная инициатива по лечению и профилактике БА]). В них можно найти подробное описание диагностики, лечения и профилактики БА [1, 2].

В последние годы, в связи с появлением новых технологий в области медицины, современных высокоэффективных препаратов и часто меняющихся рекомендаций, врачу первичного звена бывает сложно отслеживать информацию по разным клиническим нозологиям. Данная статья представляет собой упрощенное руководство для врачей первичного звена, написанное на основании последних российских и международных рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой.

Неправильный подход и неадекватная терапия больных БА приводит к неконтролируемому течению заболевания, что сопряжено с развитием осложнений, повышенным риском побочных явлений и, как результат, высокому риску летальности. Избыточная терапия (в частности, ингаляционными кортикостероидами [ИКС]) вызывает побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

В статье приводятся основные направления медикаментозной терапии стабильной БА и ее обострений у взрослых пациентов, согласно GINA 2022-2023,

федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2022 г.) [1, 2].

Лечение стабильной БА

За последние 40 лет впервые произошли серьезные изменения в подходах к ведению пациентов БА. В 2019 году введен запрет на монотерапию бронходилататорами. Появились 2 схемы терапии астмы. Первая — это терапия в режиме единого ингалятора (ИКС / формотерол) для лечения и снятия приступов удушья. Альтернативная схема — возможность использовать в качестве препаратов «скорой помощи» короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), но всегда в сочетании с ИКС и у пациентов, постоянно получающих базисную терапию.

Подбор терапии в группе пациентов с БА начинается с оценки опросников контроля астмы, которые заполняют больные. С их помощью возможно оценить риск развития обострений, необратимость бронхиальной обструкции и побочных эффектов лекарств у наших пациентов [1–3]. Если у пациента выявляется один и более факторов риска, то повышается риск обострений, несмотря на хорошо контролируемые симптомы.

После анализа опросника, сбора анамнеза и осмотра пациента осуществляется подбор терапии. В ведении больных БА сегодня используется ступенчатый подход, при котором объем назначаемого лечения зависит от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА.

Изначально выбор степени зависит от выраженности клинических проявлений астмы. В последствии происходит коррекция терапии в зависимости от состояния пациента. Переход на степень вверх показан при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Переход на степень вниз — при достижении и сохранении стабильного контроля ≥ 3 месяцев и отсутствии факторов риска. Цель перехода на более низкую степень — установление минимального объема лечения и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля, что предупреждает развитие побочных эффектов. Доза базисной терапии (ИКС) пересматривается не раньше, чем через 3 месяца стабильного течения заболевания и снижается на 25–50 % при установлении контроля.

Рекомендуемая предпочтительная терапия БА легкой степени у взрослых пациентов:

Ступень 1–2

Низкие дозы фиксированной комбинации ИКС / формотерол «по потребности» (будесонид + формотерол 80–160/4,5 мкг, зарегистрированный в РФ для купирования приступов и симптомов в режиме «по потребности» (у взрослых и подростков 12 лет и старше) [1, 2, 4–10].

На 2 ступени возможно добавить сублингвальную иммунотерапию (СЛИТ) — проводится врачом аллергологом [4, 5].

Ступень 3

Рекомендуется комбинация низких доз ИКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) как поддерживающая терапия (будесонид + формотерол 80–160/4,5 мкг 2 раза или беклометазон + формотерол) и их же «по потребности» для купирования симптомов (режим единого ингалятора) [11–13].

При наличии у пациента с БА, получающего терапию ИКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости) в качестве альтернативы ДДБА рекомендуется использовать тиотропия бромид в жидкостном ингаляторе [14–16] или прибавить дозу ИКС до средней.

Ступень 4

Назначение комбинаций средних доз ИКС / формотерола (будесонид + формотерол 320/9 или 480/13,5 мкг 2 раза в сутки).

При отсутствии контроля возможно добавить к терапии длительно действующий холинолитик (ДДХЛ) тиотропия бромид в форме респимат, антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), СЛИТ или увеличить дозу ИКС до высоких доз.

Ступень 5

Рекомендуется назначение комбинации высоких доз ИКС / ДДБА (будесонид + формотерол 640/18 мкг 2 раза в сутки).

В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе ИКС ≥ 1000 мкг в эквиваленте беклометазона рекомендуется тиотропия бромид (5 мкг аэрозоля (спирива респимат) однократно или фиксированные комбинации ИКС / ДДБА / ДДХЛ в высоких дозах (вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуоат 22/55/184 мкг/доза, беклометазона дипропионат + гликопиррония бромид + формотерол 100/6/12,5 мкг/доза или гликопиррония бромид + индакатерол + мометазон) 50/150/160 мкг/доза).

В случае Т2-БА (эозинофильное воспаление 2 типа при БА: эозинофилия крови и мокроты; высокие уровни сывороточного иммуноглобулина IgE и

фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), клинически — частые обострения) — омализумаб, меполизумаб, реслизумаб (анти-IL-5), бенрализумаб, дупилумаб (анти-IL-4) [17, 18].

При терапии пациентов 5 ступени, у которых не был достигнут контроль над БА или сохраняются частые (≥ 2 в год) и/или тяжелые обострения БА, рекомендуется назначение коротких курсов оральных кортикостероидов (ОКС) в низких дозах (с учетом рисков).

У пациентов, принимающих высокие дозы ИКС / ДДБА, как с эозинофильной, так и неэозинофильной астмой, возможно применение азитромицина три раза в неделю, что значительно снижает частоту обострений у пациентов.

На всех ступенях как препарат неотложной помощи должен использоваться ИКС / формотерол в низких дозах.

Альтернативная схема терапии БА

Данная схема предполагает возможное использование КДБА у пациентов, постоянно получающих базисную терапию (ИКС или АЛТР).

Ступень 1

ИКС при каждом приеме КДБА.

Ступень 2

Постоянный приём низких доз ИКС (беклометазон 100–250 мкг 2 раза в сутки).

Начиная с 3 ступени, терапия основной и альтернативной схем не отличается.

В качестве препарата скорой помощи в альтернативной схеме на всех ступенях может использоваться КДБА, но его назначение всегда предполагает применений ИКС либо на постоянной основе, либо по необходимости.

На рис.1. и рис 2. представлены схемы терапии БА для взрослых пациентов.

Режим препаратов с дозами:

1–2 ступени: ИКС + формотерол в низких дозах по необходимости (будесонид + формотерол 80/4,5 мкг).

3 ступень: ИКС + формотерол в низких дозах постоянно (будесонид + формотерол 80–160/4,5 мкг 2 раза в сутки).

4 ступень: ИКС + формотерол в средних дозах (будесонид + формотерол 320/9 мкг или 480/13,5 мкг 2 раза в сутки).

5 ступень: + ДДХЛ (тиотропиум (18 мкг порошка [спирива] или 5 мкг аэрозоля [спирива респимат] однократно); + анти-IgE, анти-IL5/IL4, анти-TSLP; ИКС + формотерол в высоких дозах (будесонид + формотерол 640/18 мкг 2 раза в сутки).



Рис. 1. Основной ступенчатый контроль симптомов БА (GINA, 2022–23, федеральные клинические рекомендации 2022)
Basic step-by-step control of BA symptoms (GINA, 2022-23, Federal Clinical Guidelines 2022)

ДДХЛ — длительно действующий холинолитик, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, ОКС — оральные кортикостероиды, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду



Рис. 2. Альтернативный ступенчатый контроль симптомов БА (GINA, 2022–23, федеральные клинические рекомендации 2022)
Alternative step-by-step control of BA symptoms (GINA, 2022-23, Federal Clinical Guidelines 2022)

ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты, ДДХЛ — длительно действующий холинолитик, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, ОКС — оральные кортикостероиды, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

Режим препаратов с дозами:

1 ступень: ИКС если использовались КДБА.

2 ступень: ИКС в низких дозах (беклометазон 100–250 мкг 2 раза в сутки).

3 ступень: ИКС + ДДБА в низких дозах (будесонид + формотерол 80–160/4,5 мкг 2 раза в сутки).

4 ступень: ИКС + ДДБА в средних дозах.

5 ступень: + ДДХЛ; + анти-IgE, анти-IL5, анти-IL4, анти-TSLP; ИКС + ДДБА в высоких дозах.

На рис. 4 представлен алгоритм выбора терапии БА для врачей первичного звена.

Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
	Низкие дозы ИКС каждый раз если использовались короткие бета2 агонисты. Ежедневно АЛТР Добавить СЛИТ	ИКС в средних дозах Добавить АЛТР Добавить СЛИТ	Добавить ДДХЛ Добавить АЛТР Добавить СЛИТ ИКС в высоких дозах	Добавить Азитромицин Добавить ОКС в низких дозах (учитывать риск)

Рис. 3. Другие опции контроля при основном и альтернативном ступенчатом лечении
Other control options for basic and alternative step-by-step treatment

АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДХЛ — длительно действующий холинолитик, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, КДБА — короткодействующие β2-агонисты, ОКС — оральные кортикостероиды, СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия

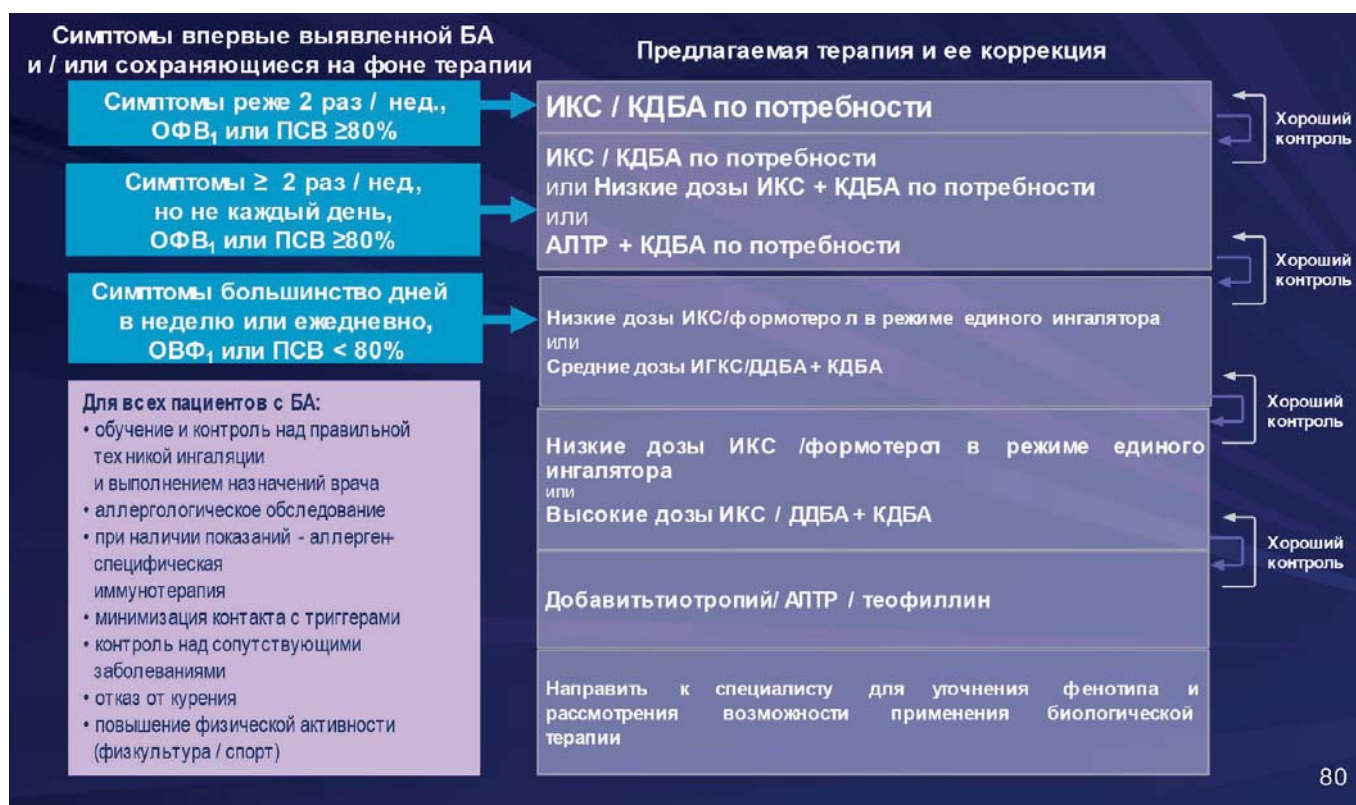


Рис. 4. Алгоритм выбора терапии БА для врачей первичного звена
An algorithm for choosing BA therapy for primary care physicians

АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДБА — длительно действующие β2-агонисты, ИКС — ингаляционные кортикостероиды, КДБА — короткодействующие β2-агонисты, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ — пиковая скорость выдоха

Лечение обострений БА

Обострение БА — эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного

режима терапии. Для обострения БА характерно снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), показателей пульсоксиметрии.



Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом БА, так и быть первым проявлением БА.

Цель лечения обострений БА — быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

Нетяжелые обострения, для которых характерны снижение ПСВ на 25–50 %, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в КДБА, рекомендуется лечить в амбулаторных условиях [1, 2].

При легком и среднетяжелом обострении БА всем пациентам рекомендуется многократное применение КДБА или комбинаций КДБА и ипратропия бромида, увеличение дозы ИКС до дозы, эквивалентной 2000 мкг беклометазона дипропионата и, по показаниям, короткие курсы ОКС (кроме очень легких обострений).

Легкие обострения купируются 2–4 дозами КДБА с помощью дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) каждые 3–4 часа; обострения средней тяжести требуют назначения 6–10 доз КДБА каждые 1–2 часа. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента. Преднизолон (или его эквиваленты) в дозе 40–50 мг/сутки сроком на 5–7 дней. Кислород (если доступен): целевое насыщение 93–95 %.

Памятка для пациента при обострении БА:

Варианты терапии зависят от препарата, обычно используемого для базисной терапии.

1) ИКС: увеличить дозу минимум в два раза, возможно увеличение до высокой дозы.

2) ИКС / формотерол в качестве поддерживающей терапии: увеличить поддерживающую дозу ИКС / формотерола в два-четыре раза в зависимости от тяжести обострения, но суммарное количество ингаляций будесонида / формотерола у взрослых не должно превышать 12 в сутки (не более нескольких дней), а беклометазона / формотерола — 8 в сутки.

3) ИКС / салметерол в качестве поддерживающей терапии: отмена данного ингалятора, так как у салметерола нет эффекта быстрого действия. Переход на ИКС / формотерол или небулизированный прием ИКС и бронходилататоров.

4) ИКС / формотерол в качестве поддерживающей и симптоматической терапии: продолжить применение поддерживающей дозы препарата; увеличить дозу ИКС / формотерола, используемого по потребности (максимальная доза не должна превышать 12 ингаляций в сутки). При отсутствии эффекта — отмена комбинированного ингалятора и переход на КДБА и ИКС через небулайзер.

Показания для госпитализации:

- тяжёлый приступ БА или астматический статус;
- подозрение на развитие осложнений;
- отсутствие быстрого ответа на бронходилатационную терапию;
- дальнейшее ухудшение состояния пациента на фоне начатого лечения;
- длительное использование или недавно прекращенный приём ОКС;
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

Лечение тяжелых обострений БА рекомендуется проводить в стационарах с наличием отделения реанимации и интенсивной терапии.

Пациентам с обострением БА и снижением сатурации (SpO₂) < 90 % рекомендуется ингаляторное введение кислорода (4–5 л/мин через назальные канюли).

Всем пациентам с тяжелым обострением БА в качестве препаратов первой линии рекомендуется:

- использовать КДБА или комбинацию КДБА и ипратропия бромида через небулайзер;
- пероральный прием преднизолона (или его эквивалента) в дозе 40–50 мг 1 раз в сутки сроком на 5–7 дней;
- использование ИКС через небулайзер.

У пациентов с тяжелым обострением БА, неспособных принимать препараты внутрь, вследствие выраженной одышки или проведения респираторной поддержки, рекомендуется парентеральное введение глюкокортикостероидов. Отмену ОКС рекомендуется проводить только на фоне назначения ИКС.

Пациентам с тяжелым обострением БА, рефрактерным к назначению КДБА, рекомендуется назначение магния сульфата.

Терапию гелиоксом рекомендуется рассматривать в качестве дополнения к медикаментозной терапии у пациентов с тяжелым обострением БА, не ответивших на стандартное лечение.

Проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) рекомендуется пациентам с обострением БА при наличии тяжелой одышки, гиперкапнии, клинических признаков повышенной работы дыхательной мускулатуры, но без признаков утомления мышц и нарушения уровня сознания (оглушение или кома).

Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) требуется при обострении, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными. Показания для ИВЛ:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 70 мм рт. ст., частота





- сердечных сокращений < 50 или > 160 в минуту);
- общее утомление, «истощение» пациента;
 - утомление дыхательных мышц;
 - рефрактерная гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
- (PaO_2) < 60 мм рт. ст. при фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) > 60 %.
- Данным анализом клинических рекомендаций и рекомендаций GINA мы постарались дать ориентир для врачей первичного звена при работе с пациентами, страдающими БА.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: May 01, 2023].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
3. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060ST.
4. O'Byrne P.M., FitzGerald M., Bateman E.D. et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
5. Bateman E.D., Reddel H.K., O'Byrne P.M. et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1877–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275.
6. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361 (9363): 1071–1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
7. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8, Pt 1): 1392–1397. DOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.
8. Adams N.P., Bestall J.B., Malouf R. et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 (1): CD002738. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2.
9. 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.
10. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой: Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017; (1): 82–92. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2017_82.pdf
11. Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (5): CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2.
12. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390 (10109): 2247–2255. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.
13. Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (4): CD007313 DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
14. Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2.
15. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in schoolage children with moderate-to-severe symptomatic asthma: a systematic review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28 (6): 573–578. DOI: 10.1111/pai.12759.
16. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N. et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (1): 69–84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.
17. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
18. Zayed Y., Kheiri B., Banifadel M. et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Asthma*. 2018; 56 (10): 1110–1119. DOI: 10.1080/02770903.2018.1520865.

