

Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β 2-агонистами больных бронхиальной астмой: проблема выбора

А.И. Синопальников, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Очевидная гетерогенность БА лежит в основе концепции фенотип-специфической или пациент-ориентированной терапии. Однако в реальной клинической практике БА продолжает рассматриваться как достаточно однородное патологическое состояние, и при ее лечении в подавляющем большинстве случаев сохраняется эмпирический подход, основу которого составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), как правило, в комбинации с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА). Поскольку данная группа лекарственных средств весьма представительна, перед врачом стоит вопрос о выборе оптимального препарата. Основой доказательной медицины является иерархическая классификация, где систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные клинические исследования рассматриваются как наивысший уровень доказательств. Поскольку рандомизированные клинические исследования проводятся в тщательно отобранных высоко селективных популяциях пациентов, они в малой степени соответствуют больным, встречающимся в повседневной клинической практике. В отличие от них, прагматичные рандомизированные клинические исследования позволяют оценить клиническую эффективность исследуемого средства в большой, специально не отбираемой популяции, куда оказываются включенными и пациенты с сопутствующими заболеваниями. В этом контексте Солфордское исследование легких (SLS) представляет особый интерес. Оно было проведено до регистрации нового комбинированного препарата, содержащего современный ИГКС флутиказона фуруат и ДДБА вилантерол. Результаты SLS свидетельствовали не только о том, что применение флутиказона фуруата и вилантерола обеспечивает лучший контроль БА по сравнению с продолжающейся обычной терапией (ИГКС \pm ДДБА) больных с симптоматическим течением заболевания, но и приводит к последовательному улучшению суррогатных параметров качества жизни.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, прагматичные рандомизированные клинические исследования, Солфордское исследование легких, контроль бронхиальной астмы, флутиказона фуруат, вилантерол

Для цитирования: Синопальников А.И. Комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β 2-агонистами больных бронхиальной астмой: проблема выбора. *Медицинский совет*. 2021;(16):52–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-52-59>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists in patients with bronchial asthma: the problem of choice

Alexander I. Sinopalnikov, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Bronchial asthma remains one of the most common chronic respiratory diseases. The apparent heterogeneity of BA underlies the concept of phenotype-specific or patient-centered therapy. However, in real clinical practice, BA continues to be regarded as a rather homogeneous pathological condition and its treatment in the vast majority of cases retains an empirical approach, the basis of which are inhaled glucocorticosteroids, usually in combination with long-acting beta2-agonists. Since this group of drugs is very representative, the physician is faced with the question of choosing the optimal drug. The basis of evidence-based medicine is a hierarchical classification, where systematic reviews, meta-analyses, and randomized clinical trials are considered the highest level of evidence. Because randomized clinical trials are conducted in carefully selected highly selected patient populations, they have little relevance to patients encountered in everyday clinical practice. In contrast, pragmatic randomized clinical trials assess the clinical efficacy of the investigational agent in a large, unselected population in which patients with comorbidities are included. In this context, the Salford Lung Study (SLS) is of particular interest. It was conducted before the registration of a new combination drug containing the modern ICS fluticasone furoate and the long-acting beta2-agonist vilanterol. The SLS

results indicated not only that the use of fluticasone furoate with vilanterol provides better control of BA compared to continued "conventional therapy" (ICS ± LABAs) in symptomatic patients, but also leads to a consistent improvement in the surrogate parameters of quality of life.

Keywords: randomized clinical trials, pragmatic randomized clinical trials, Salford Lung Study (SLS), bronchial asthma control, fluticasone furoate, vilanterol

For citation: Sinopalnikov A.I. Combined therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β_2 -agonists in patients with bronchial asthma: the problem of choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-52-59>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания, вовлекающих в свою орбиту более 300 млн больных во всем мире¹, а основными целями лечения БА являются достижение контроля, уменьшение числа ее повторных обострений и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций². При этом очевидная гетерогенность БА (в частности, случаи заболевания, связанные с физическими усилиями или инфекцией, протекающие на фоне ожирения, патологии верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся частыми обострениями, эозинофилией периферической крови и т. д.) [1], дополняемая данными сложных исследований клеточных и биохимических маркеров образцов индуцированной мокроты и биоптатов легочной ткани [2, 3], аргументирует реализацию концепции фенотип-специфической или пациент-ориентированной терапии [4]. Однако на практике БА, подобно многим другим распространенным заболеваниям человека, продолжает рассматриваться как достаточно однородное патологическое состояние, диагностические критерии которого не претерпели существенных изменений за последнее столетие, в связи с чем при ее лечении в подавляющем большинстве случаев сохраняется эмпирический подход [5], основу которого составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), как правило, в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) – ИГКС/ДДБА [6], применение которых у большинства больных с симптоматическим течением БА может быть охарактеризовано принципом one size fits all («один размер подходит всем»). Учитывая же тот факт, что данная группа лекарственных препаратов весьма представительна, перед практикующим врачом встает зачастую непростой вопрос о выборе right drug for right patient («правильного препарата для правильного пациента»).

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Рандомизированные клинические исследования

Всем участникам лечебного процесса: регулирующим организациям, страховым компаниям, пациентам, врачам необходима надежная и достоверная информация о преимуществах, аспектах безопасности и экономической эффективности лекарственных средств, предполагающая поиск доказательств и их использование для принятия оптимального клинического решения [7]. Ядром доказательной медицины является иерархическая классификация, где систематические обзоры, мета-анализы и рандомизированные клинические исследования (РКИ) обычно рассматриваются как самый высокий уровень клинических доказательств [8]. РКИ располагаются на самом высоком уровне принятой иерархии, поскольку предполагается, что, будучи беспристрастными, они характеризуются минимальным риском систематических ошибок³. Тем не менее обычно демонстрируемые в почти идеальных условиях двойных слепых РКИ эффективность и безопасность изучаемых лекарственных препаратов в сравнении с активным контролем или плацебо не всегда отражают реальную клиническую практику [9].

Как известно, РКИ проводятся в тщательно отобранных, высокоселективных популяциях больных, отвечающих строгому перечню критериев включения/невключения в исследование и потому в малой степени соответствующих больным, встречающимся в повседневной клинической практике. Так, в частности, РКИ, проводимые среди больных с заболеваниями органов дыхания, характеризуются высокой внутренней валидностью, но часто представляют менее 5% от общего числа больных с соответствующей нозологией, получающих лечение в плановом порядке. Например, в ходе одного из исследований было показано, что из 334 больных БА, последовательно посетивших кабинет врача, только 11 (3,3%) могли быть включенными в традиционные

¹ The Global Asthma Report 2018. Available at: <http://globalasthmanetwork.org/Global%20asthma%20Report%202018%20Embargo.pdf>.

² Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Pocket-Guide-2021-V2-WMS.pdf>.

³ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.

РКИ [10]. Впрочем, в этом нет ничего удивительного, поскольку обязательное следование типичным критериям включения – конкретные параметры функции внешнего дыхания, их воспроизводимость, обратимость бронхиальной обструкции, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, невключение курильщиков, указание на историю лечения ИГКС, определенная выраженность симптомов БА и др. – неминуемо приводит к смещению выборки, а именно – к исключению пациентов как с самым тяжелым, так и с легким, хорошо контролируемым течением заболевания [11]. Здесь же следует принимать во внимание и драматические различия в комплаентности участвующих в РКИ пациентов, которая регулярно контролируется и поощряется врачом-исследователем, и, в противоположность этому, зачастую невысокой приверженностью больных БА врачебным предписаниям, когда они получают лечение в реальной клинической практике [12, 13].

Указанные выше ограничения не исчерпывают перечень всех слабых сторон РКИ. Стремление уменьшить изменчивость между сравниваемыми группами, ограничить влияние тех или иных переменных факторов (конфаундеров) на ожидаемый результат, застраховаться в получении анонсируемой цели исследования (например, доказательство сопоставимой клинической эффективности изучаемого лекарственного средства и препарата сравнения) вольно или невольно приводит к ограничению размера выборки пациентов. А это, в свою очередь, делает обнаружение редких нежелательных лекарственных реакций менее вероятным.

Последнее можно проиллюстрировать, обратившись, в частности, к истории изучения и клинического применения не вызывавшего привыкания небарбитуратного снотворного/седативного препарата талидомид, зарегистрированного в Европе в конце 1950-х гг. и быстро ставшего одним из самых продаваемых препаратов в 46 странах по всему миру. Учитывая его

эффективность и безопасность, основывавшуюся на результатах РКИ, талидомид вскоре стал широко использоваться и в качестве антиэметика у беременных [14]. Но уже в конце 1961 г. последовали многочисленные сообщения (более 10 000) о развитии врожденных уродств [15], и дальнейшее применение талидомида было категорически запрещено [16]. Причины этой трагедии очевидны: это и отсутствие адекватных доклинических исследований по оценке тератогенности препарата, и необоснованное расширение круга показаний для его применения, в т. ч. у беременных, и отсутствие исследований по оценке эффективности и безопасности талидомида в рамках реальной клинической практики, и, конечно, ограниченное число пациентов, включенных в регистрационные РКИ.

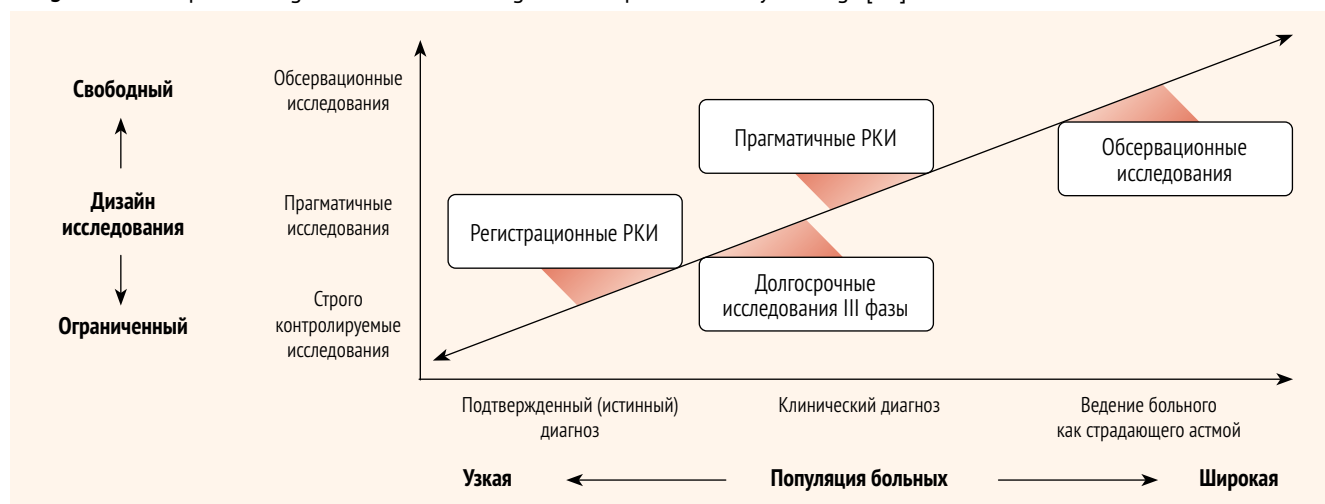
Итак, несмотря на то что результаты двойных слепых РКИ составляют основу нормативной базы по утверждению новых методов лечения и их включению в клинические рекомендации, необходима дополнительная информация о профиле «польза/риск» исследуемых лекарственных средств в реальной практике.

Прагматичные рандомизированные клинические исследования

В отличие от РКИ, прагматичные рандомизированные клинические исследования (пРКИ) позволяют оценить клиническую эффективность лекарственного средства или вмешательства в большой, специально не отбираемой популяции, куда оказываются включенными и пациенты с сопутствующими заболеваниями (рис. 1) [17]. При этом за больными осуществляется рутинный уход, не предполагающий дополнительных визитов к врачу, получаемая ими в течение длительного времени терапия не маскируется, а попыток повлиять на приверженность к врачебным рекомендациям (комплаенс) не предпринимается [18].

пРКИ представляют собой большие по мощности выборки проспективные клинические исследования,

● **Рисунок 1.** Концептуальная структура исследований по оценке терапевтической эффективности лекарственных средств [17]
 ● **Figure 1.** Conceptual design of studies assessing the therapeutic efficacy of drugs [17]



Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

в которых пациенты рандомизируются по двум или большему числу терапевтических вмешательств, а затем их ведение осуществляется в соответствии с повседневной врачебной практикой. Таким образом, пРКИ преодолевают разрыв между РКИ и нерандомизированными наблюдательными исследованиями, позволяя продемонстрировать максимально эффективные стратегии лечения, актуальные для абсолютного большинства пациентов [19]. Однако пРКИ требуют охвата очень большого числа пациентов, что объясняет дороговизну и трудоемкость подобных исследований, а одним из их серьезных ограничений является вероятность переключения с одной лечебной стратегии на другую, что до некоторой степени способно обесценить рандомизацию [18]. Впрочем, несмотря на это, в последние годы наблюдается существенный рост числа публикаций, освещающих результаты пРКИ по целому ряду направлений терапии: с 43 в 1990 г. до 252 в 2010 г., хотя они по-прежнему составляют менее 1% от общего числа всех РКИ [19].

СОЛФОРДСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ (SLS)

В этом контексте Солфордское исследование легких (Salford Lung Study – SLS) является уникальным примером проведения прагматичных исследований до регистрации нового лекарственного средства в терапии больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Оно представляло собой 12-месячное открытое пРКИ III фазы по оценке эффективности и безопасности нового комбинированного препарата Релвар[®], содержащего современный ИГКС флутиказона фураат (ФФ) и ДДБА вилантерол (ВИ) 100/25 мкг или

200/25 мкг и назначаемого один раз в день в форме многодозового порошкового ингалятора Эллипта[®] [20].

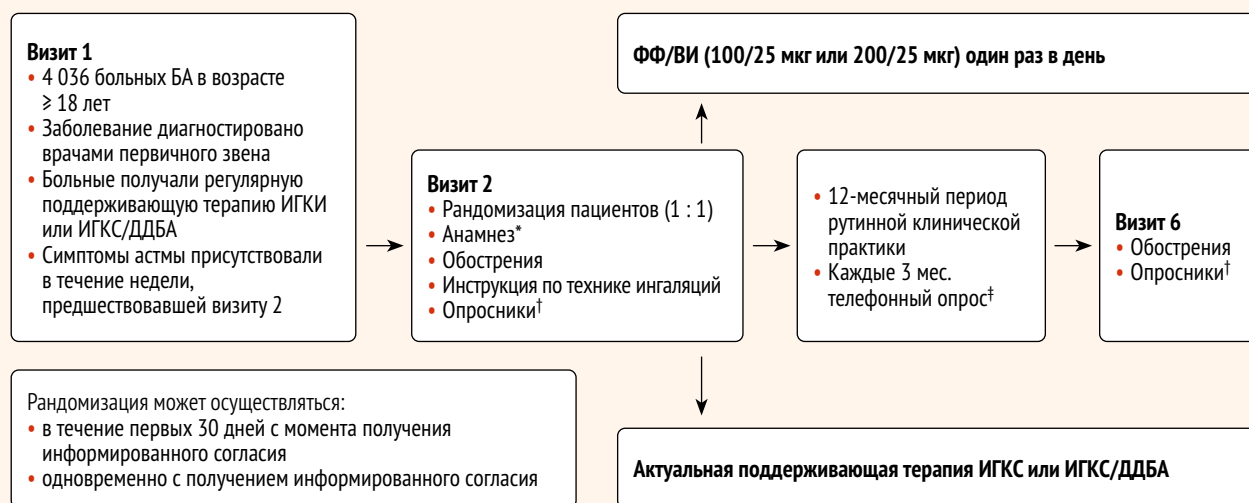
К участию в исследовании врачами общей практики приглашались больные БА, зарегистрированные в соответствующих базах данных всех 66 пунктов первичной медицинской помощи г. Солфорд (Salford)⁴ и его окрестностей. Критериями включения больных БА в исследование являлись: а) возраст ≥ 18 лет; б) симптоматическое течение БА, диагностированной врачом общей практики; в) регулярная поддерживающая терапия ИГКС или ИГКС/ДДБА; г) наличие симптомов БА в течение недели, предшествовавшей второму визиту. Перечень критериев невключения был минимальным: а) анамнестические указания на недавний жизнеугрожающий астматический приступ; б) сопутствующая ХОБЛ или любое другое клинически значимое заболевание, способное поставить под угрозу безопасность пациента.

Дизайн SLS представлен на рис. 2 [20].

Уникальность SLS объясняется рядом инфраструктурных и клинических факторов. Это и относительно статичное, не подверженное существенным миграционным процессам население Солфорда, обслуживаемое одним госпиталем (Королевский госпиталь Солфорда), и использование для учета всех медицинских событий в процессе исследования единой электронной медицинской карты, фиксирующей информацию на уровне как пунктов первичной медицинской помощи, так и стационара (помимо этого, использовались и дополнительные информационные каналы, позволявшие судить об обращениях за медицинской помощью за предела-

⁴ Солфорд (англ. Salford) – город в Великобритании, расположенный на северо-западе Англии в составе графства Большой Манчестер. Население составляет 72 750 чел. (ru.wikipedia.org).

- **Рисунок 2.** Дизайн Salford Lung Study [20]
- **Figure 2.** Design of the Salford Lung Study [20]



Постоянный сбор в реальном времени информации обо всех медицинских вмешательствах / мониторинг безопасности

Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ФФ – флутиказона фураат, ВИ – вилантерол, * – изучение анамнеза кардиоваскулярных факторов риска, † – Asthma Control Test, Asthma Quality of Life Questionnaire, Medication Adherence Report Scale for Asthma, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Asthma, ‡ – мониторинг нежелательных лекарственных реакций.

ми Солфорда, а также о случая смерти), и участие в исследовании всех 55 городских аптек, что позволяло надежно контролировать отпуск любого лекарственного препарата каждому пациенту.

Для оценки актуального уровня контроля БА использовался валидированный опросник Asthma Control Test (ACT) [21], заполнявшийся пациентами в начале исследования и на 52-й неделе в электронном виде, а на 12-й, 24-й и 40-й неделях – по телефону [22], что позволяло минимизировать число визитов к врачу и тем самым приблизиться к реальной клинической практике. Трактовка результатов опроса с использованием ACT была традиционной: ≥ 20 баллов – хорошо контролируемая, 16–19 баллов – частично контролируемая и ≤ 15 баллов – неконтролируемая БА, а клинически значимой признавалась динамика суммарных значений ACT ≥ 3 балла [23].

В анализ первичной эффективности в общей сложности были включены 3 026 больных БА с исходными значениями суммарного балла по ACT < 20 , практически поровну распределенные между сравниваемыми группами: 1512 больных, принимавших ФФ/ВИ, и 1514 больных, принимавших ИГКС или ИГКС/ДДБА (обычная терапия) [24]. Полученные результаты свидетельствовали, что уже на 24-й неделе исследования среди пациентов, принимавших ФФ/ВИ, число ответивших на лечение (ACT ≥ 20 баллов и (или) его увеличение на ≥ 3 балла от исходных значений) оказалось достоверно большим по сравнению с группой пациентов, принимавших обычную терапию (табл.) [24].

Примечательно, что выявленное на 24-й неделе превосходство в эффективности ФФ/ВИ над обычной терапией удалось продемонстрировать и на 52-й неделе исследования (рис. 3) [25, 26].

Также важно отметить, что результаты SLS свидетельствовали не только о том, что применение ФФ/ВИ обеспечивает лучший контроль БА по сравнению с продолжающейся обычной терапией (ИГКС ± ДДБА) больных с симптоматическим течением заболевания, но и приво-

● **Таблица.** Оценка уровня контроля бронхиальной астмы: динамика суммарного балла Asthma Control Test на 24-й неделе исследования по сравнению с его исходными значениями [24]

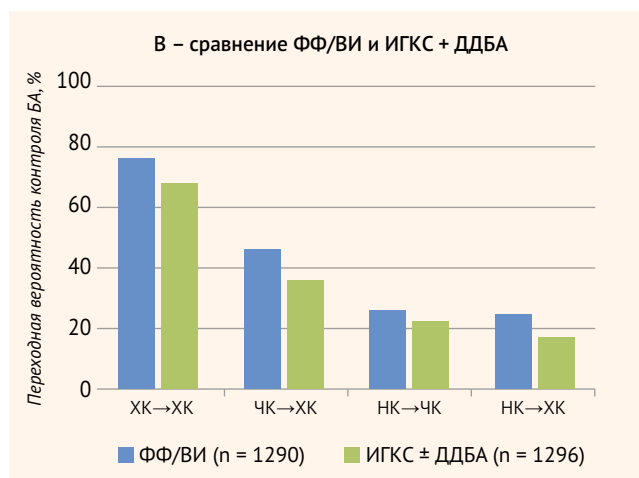
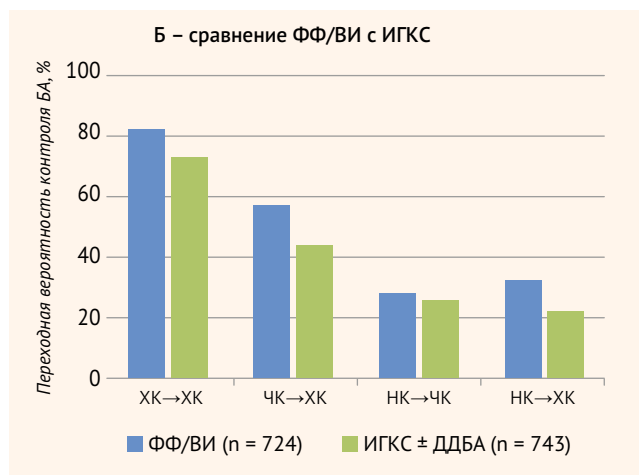
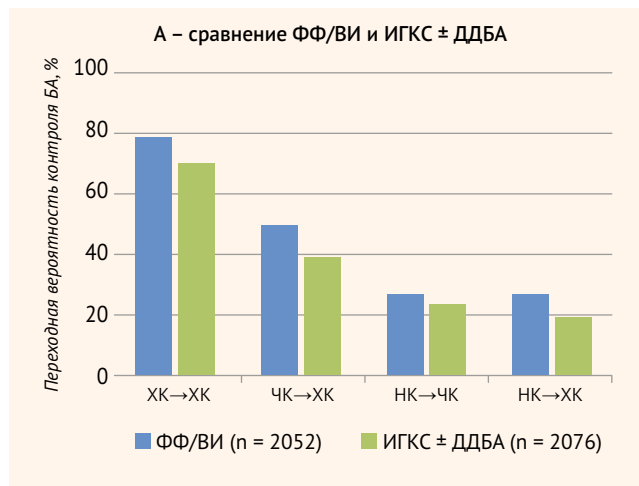
● **Table.** Assessment of bronchial asthma control: dynamics of the Asthma Control Test total score at week 24 of the study compared with its baseline values [24]

Пациенты, n/N (%)	ФФ/ВИ (n = 1512)	Обычная терапия (n = 1514)	ОШ (95% ДИ)
ACT ≥ 20 баллов и (или) его увеличение ≥ 3 балла	977/1373 (71)	784/1399 (56)	2,00 (1,70–2,34)
ACT ≥ 20 баллов	704/1373 (51)	501/1399 (36)	1,98 (1,69–2,33)
Увеличение ACT ≥ 3 балла	927/1373 (68)	724/1399 (52)	2,05 (1,75–2,40)

Примечание. ACT – Asthma Control Test, ФФ – флутиказона фураат, ВИ – вилантерол, обычная терапия – ингаляционные глюкокортикоиды ± длительно действующие β_2 -агонисты, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

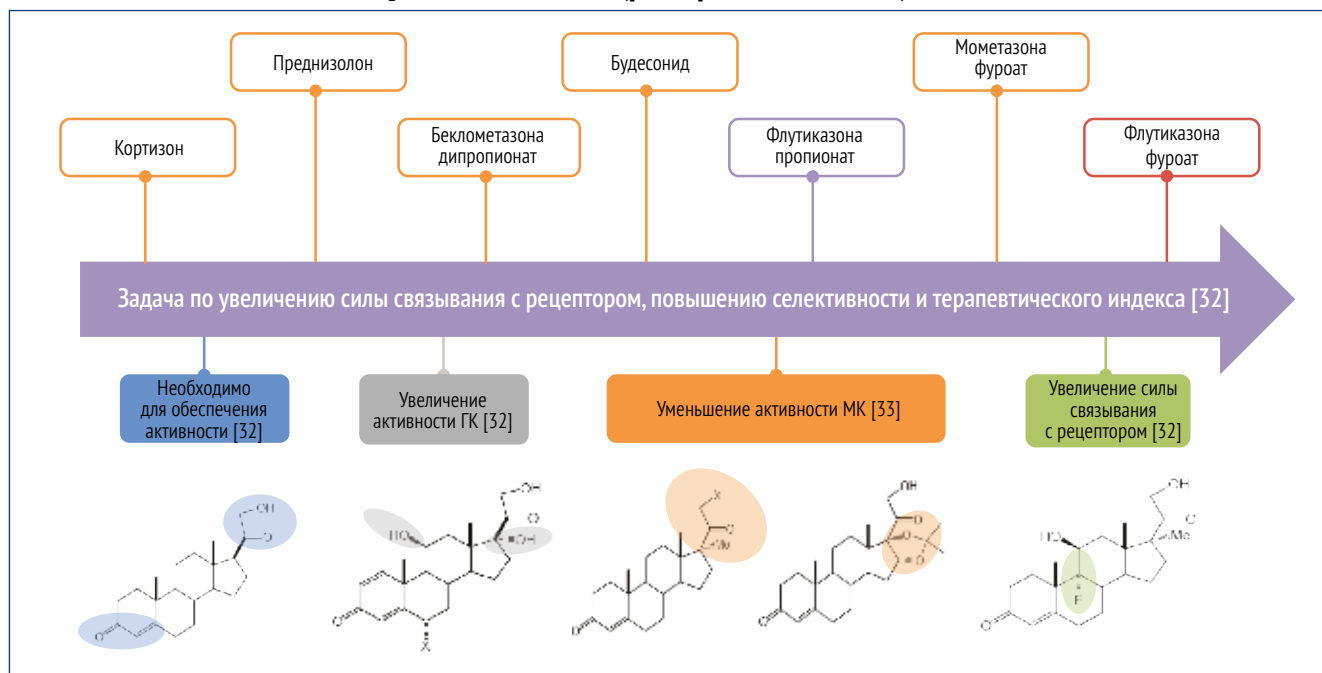
● **Рисунок 3.** Переходные вероятности сохранения или улучшения уровня контроля бронхиальной астмы в течение 12-месячного исследования на основании оценки результатов Asthma Control Test [25, 26]

● **Figure 3.** Transient probabilities of maintaining or improving bronchial asthma control level during the 12-month study based on the Asthma Control Test score [25, 26]



Примечание. Переходная вероятность уровня контроля определялась путем оценки ACT при любом посещении в сравнении с предыдущим посещением врача. Использовалась модель порядковой логистической регрессии, скорректированная с учетом рандомизированной группы лечения и предыдущего уровня контроля БА. ФФ – флутиказона фураат, ВИ – вилантерол, ИГКС – ингаляционные глюкокортикоиды, ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ХК – хорошо контролируемая БА, ЧК – частично контролируемая БА, НК – неконтролируемая БА.

- **Рисунок 4.** Эволюция ИГКС: оценка соотношения «польза/риск» ([32, 33] с изменениями)
- **Figure 4.** Evolution of ICS: assessing the benefit/risk ratio ([32, 33] with modifications)



Примечание. ГК – глюкокортикоидная (активность), МК – минералокортикоидная (активность), ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

дит к последовательному улучшению суррогатных параметров качества жизни, оценивавшихся с помощью формализованных опросников Asthma Quality of Life Questionnaire(s) [26, 27], EuroQol questionnaire [28], Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Asthma [29, 30] независимо от исходного уровня контроля БА [31].

ОБСУЖДЕНИЕ

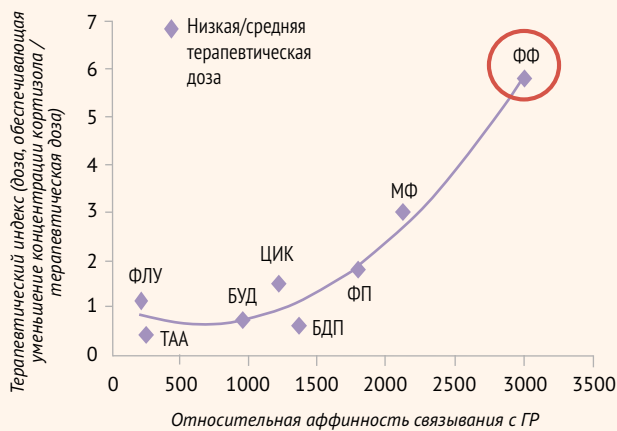
Как уже говорилось выше, рекомендации по выбору оптимальных вариантов лечения того или иного заболевания, в т. ч. и БА, традиционно основываются на результатах двойных слепых РКИ [10, 30]. Однако отвечающие существующим требованиям регистрации новых лекарственных средств РКИ в малой степени соответствуют реальной клинической практике, а множественность критериев включения и невключения приводит к тому, что из общего числа больных БА лишь около 5% потенциально могут принять участие в том или ином РКИ [10]. Кроме того, содержание отдельных РКИ представляет собой анализ ограниченных данных (например, оценка динамики объема форсированного выдоха за 1 секунду), немалая часть из них характеризуется небольшой продолжительностью и ограниченной мощностью выборки. Здесь же следует указать и еще на одну причину разрыва между результатами реальной клинической практики и РКИ. Участвующие в РКИ больные, находясь под пристальным наблюдением врача-исследователя, демонстрируют и более правильную технику ингаляционного маневра, и большую приверженность, нередко достигающую 90% [20]. К сожалению, и наблюдательные исследования не могут предоставить достаточно объективную

информацию в силу отсутствия подходящих групп сравнения и малого числа пациентов в ходе проспективного наблюдения [31]. Отсюда становится очевидным, что ни РКИ, ни наблюдательные исследования не могут в полной степени оценить истинное влияние и ценность той или иной лечебной стратегии у больных БА.

В преодолении объективно существующих ограничений РКИ и наблюдательных исследований особое место занимают пРКИ, где наблюдение и мониторинг пациентов сведены к минимуму. К числу подобных исследований относится и SLS – первое прагматичное рандомизированное исследование III фазы, начатое в то время, когда исследуемый препарат для лечения БА (Релвар® Эллипта®) еще не был зарегистрирован.

Объяснения терапевтического превосходства ФФ/ВИ над обычной терапией в достижении контроля БА, продемонстрированное в ходе SLS, следует прежде всего искать в особенностях клинической фармакологии ФФ, дающих ему при оценке соотношения «польза/риск» известные преимущества перед другими ИГКС (рис. 4) ([32, 33] с изменениями). Так, 17- α -фуруатный эфир ФФ более плотно заполняет 17- α -«карман» глюкокортикоидного рецептора (ГР) по сравнению с флутиказона пропионатом (ФП), что, в свою очередь, обуславливает более длительную продолжительность связывания с ГР и способствует увеличению периода противовоспалительной активности ФФ [34]. Помимо этого, сила связывания с ГР определяет уменьшение уровня системного воздействия того или иного ИГКС, содействуя тем самым увеличению терапевтического индекса (рис. 5) [35]. Указанные свойства ФФ, а также его «соседство» с ДДБА вилантеролом позволяют принимать ФФ/ВИ один раз в сутки [21, 36]. И, наконец, в ряду возможных объясне-

● **Рисунок 5.** Терапевтический индекс ИГКС: сравнительный анализ [35]
 ● **Figure 5.** Therapeutic index of ICS: comparative analysis [35]



Примечание. Терапевтический индекс – частное от деления суточной дозы ИГКС, вызывающей снижение концентрации кортизола в крови на 20% на его суточную терапевтическую дозу. БДП – беклометазона дипропионат, БУД – будесонид, ЦИК – циклосонид, ФФ – флутиказона фуроат, ФЛУ – флунизолид, ФП – флутиказона пропионат, ГР – глюкокортикостероидный рецептор, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, МФ – мометазона фуроат, ТАА – триамцинолона ацетонид.

ний столь высокого терапевтического потенциала ФФ/ВИ следует учитывать и очевидные привлекательные характеристики интуитивного многодозового порошкового ингалятора Эллипта® [37, 38]. Все сказанное выше приближает к истинному пониманию места ФФ/ВИ в современных схемах фармакотерапевтического контроля БА у весьма широкой популяции больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в последнее время становится очевидным, что ни РКИ, ни наблюдательные исследования не могут в полной степени оценить истинное влияние и ценность той или иной лечебной стратегии у больных БА, особое внимание привлекают пРКИ. Так, пРКИ III фазы SLS продемонстрировало превосходящую терапевтическую эффективность ФФ/ВИ над обычной терапией в достижении контроля БА. Это обстоятельство определяет особый интерес к применению комбинации ФФ/ВИ в целях достижения контроля БА.

Поступила / Received 28.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021

Принята в печать / Accepted 18.10.2021



Список литературы / References

- Hekking P.P., Bel E.H. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):671–681. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.007>.
- Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1).
- Howard R., Rattray M., Prospero M., Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):38. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0542-0>.
- Skloot G.S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):3–9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000225>.
- Kola I., Bell J. A call to reform the taxonomy of human disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(9):641–642. <https://doi.org/10.1038/nrd3534>.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182–191. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00283202>.
- Heddi A., Sundh J., Ekström M., Janson C. Effectiveness trials: critical data to help understand how respiratory medicines really work? *Eur Clin Respir J.* 2019;6(1):1565804. <https://doi.org/10.1080/20018525.2019.1565804>.
- Burns P.B., Rohrich R.J., Chung K.C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305–310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>.
- Treweek S., Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials.* 2009;10:37. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-37>.
- Herland K., Akselsen J.P., Skjoberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med.* 2005;99(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.026>.
- Lisspers K., Teixeira P., Blom C., Kocks J., Stållberg B., Price D., Chavannes N. Are pharmacological randomised controlled clinical trials relevant to real-life asthma populations? A protocol for an UNLOCK study from the IPCRG. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16016. <https://doi.org/10.1038/nppcr.2016.16>.
- Covvey J.R., Mullen A.B., Ryan M., Steinke D.T., Johnston B.F., Wood F.T., Boyer A.C. A comparison of medication adherence/persistence for asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1200–1208. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12451>.
- Rolnick S.J., Pawloski P.A., Hedblom B.D., Asche S.E., Bruzek R.J. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013;11(2):54–65. <https://doi.org/10.3121/cmr.2013.1113>.
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(2):140–156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>.
- Lenz W. Thalidomide embryopathy in Germany, 1959–1961. *Prog Clin Biol Res.* 1985;163C:77–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3991661>.
- Ridings J.E. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol.* 2013;947:575–586. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8_36.
- Roche N., Reddel H.K., Agusti A., Bateman E.D., Krishnan J.A., Martin R.J. et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med.* 2013;1(10):e29–e30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70199-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70199-1).
- New J.P., Bakerly N.D., Leather D., Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax.* 2014;69(12):1152–1154. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205259>.
- Chalkidou K., Tunis S., Whicher D., Fowler R., Zwarenstein M. The role for pragmatic randomized controlled trials (pRCTs) in comparative effectiveness research. *Clin Trials.* 2012;9(4):436–446. <https://doi.org/10.1177/17407745124550097>.
- Woodcock A., Bakerly N.D., New J.P., Gibson J.M., Wu W., Vestbo J., Leather D. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in asthma. *BMC Pulm Med.* 2015;15:160. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0150-8>.
- Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>.
- Kosinski M., Kite A., Yang M., Rosenzweig J.C., Williams A. Comparability of the Asthma Control Test telephone interview administration format with self-administered mail-out mail-back format. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):717–727. <https://doi.org/10.1185/03007990802711602>.
- Schatz M., Kosinski M., Yaras A.S., Hanlon J., Watson M.E., Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):719.e1–723.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>.
- Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D., New J., Gibson J.M., McCorkindale S. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8).
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):832–838. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.832>.

26. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>.
27. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
28. Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353–365. <https://doi.org/10.2165/00019053-199304050-00006>.
29. Travers J., Marsh S., Williams M., Weatherall M., Caldwell B., Shirtcliffe P. et al External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*. 2007;62(3):219–223. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.066837>.
30. Svedsater H., Jones R., Bosanquet N., Jacques L., Lay-Flurrie J., Leather D.A. et al Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med*. 2018;141:198–206. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.003>.
31. Price D., Chisholm A., van der Molen T., Roche N., Hillyer E.V., Bousquet J. Reassessing the evidence hierarchy in asthma: evaluating comparative effectiveness. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):526–538. <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0222-7>.
32. Daley-Yates P.T. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):372–380. <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>.
33. Salter M., Biggadike K., Matthews J.L., West M.R., Haase M.V., Farrow S.N. et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(3):L660–L667. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00108.2007>.
34. Biggadike K., Bledsoe R.K., Hassell A.M., Kirk B.E., McLay I.M., Shewchuk L.M., Stewart E.L. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J Med Chem*. 2008;51(12):3349–3352. <https://doi.org/10.1021/jm800279t>.
35. Muller P.Y., Milton M.N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):751–761. <https://doi.org/10.1038/nrd3801>.
36. Syed Y.Y. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs*. 2015;75(4):407–418. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0354-5>.
37. Van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., Sharma R.K., van der Valk P.D., Goosens M. et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16079. <https://doi.org/10.1038/nnpjrcrm.2016.79>.
38. Kerwin E.M., Preece A., Brintziki D., Collison K.A., Sharma R. ELLIPTA Dry Powder versus Metered-Dose Inhalers in an Optimized Clinical Trial Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1843–1849. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.023>.

Информация об авторе:

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; aisyn@list.ru

Information about the author:

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; aisyn@list.ru