

# Фиксированная комбинация вилантерола трифенатата/флутиказона фууроата в лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы

А.А. Визель<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

## Резюме

Представлен обзор литературы, который выбран из отечественной и зарубежной базы электронных медицинских библиотек, и посвящен применению при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) фиксированной комбинации флутиказона фууроата с вилантеролом трифенататом (ФФ/ВИ), доставляемой в дыхательные пути с помощью дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта. Приведены результаты исследований каждого из компонентов, посвященных их клинической эффективности и безопасности, и применения ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ. Сравнительные рандомизированные клинические исследования показали преимущества ФФ/ВИ перед отдельными компонентами этой комбинации и перед другими препаратами. Особенно эффективна эта комбинация была при БА. Доказана экономическая эффективность перехода больных БА с повседневной терапии на ФФ/ВИ. Представлены данные о способности ДПИ Эллипта образовывать клинически значимую порцию респираторной фракции обоих препаратов, а также данные по интуитивному использованию устройства и приверженности назначенной терапии. По развитию нежелательных явлений применение этой комбинации при БА не отличалось от плацебо. При применении ФФ/ВИ у пациентов с ХОБЛ было отмечено учащение случаев пневмонии, что также было характерно для применения только ФФ, но не сопровождало лечение вилантеролом. Проведенный анализ литературных данных, основанных на хорошо спланированных многоцентровых РКИ с большим количеством пациентов, показал, что расширение использования фиксированной комбинации ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ может улучшить контроль над этими заболеваниями и снизить затраты практического здравоохранения, а также сохранит уровень безопасности лечения в сравнении с монотерапией.

**Ключевые слова:** флутиказона фууроат, вилантерола трифенатат, Эллипта, ХОБЛ, бронхиальная астма

**Для цитирования:** Визель А.А., Визель И.Ю. Фиксированная комбинация вилантерола трифенатата/флутиказона фууроата в лечении пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):72–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-72-78>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Fixed combination of vilanterol triphenatate/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a literature review

Alexander A. Viesel<sup>1</sup>✉, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Viesel<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

## Abstract

A review of the literature selected from Russian and foreign electronic medical libraries devoted to the use of a fixed combination of fluticasone furoate with vilanterol triphenatate (FF/VI) in the respiratory tract using a metered-dose powder inhaler in bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is presented. (DPI) Ellipt. The results of studies of each of the components devoted to their clinical efficacy and safety, and the use of FF / VI in asthma and COPD are presented. Comparative randomized clinical trials have shown the advantages of FF / VI over the individual components of this combination and over other drugs. This combination was especially effective in AD. The economic efficiency of the transition of BA patients from everyday therapy to FF/VI has been proved. The data on the ability of the Ellipt DPI to form a clinically significant portion of the respirable fraction of both drugs, as well as data on the intuitive use of the device and adherence to the prescribed ther-

apy are presented. In terms of the development of adverse events, the use of this combination in AD did not differ from placebo. With the use of FF/VI in patients with COPD, an increased incidence of pneumonia was noted, which was also typical for the use of FF alone, but did not accompany treatment with vilanterol. The analysis of the literature data based on well-planned multicenter RCTs with a large number of patients showed that the expansion of the use of a fixed combination of FF/VI in AD and COPD can improve control over these diseases and reduce the costs of practical healthcare, as well as preserve the level of treatment safety in comparison with monotherapy.

**Keywords:** fluticasone furoate, vilanterol triphenatate, Ellipta, COPD, bronchial asthma

**For citation:** Vigel A.A., Vigel I.Yu. Fixed combination of vilanterol triphenatate/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-72-78>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивные заболевания, такие как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются нозологиями, распространенность которых растет, а их бремя для системы здравоохранения не снижается [1, 2]. Бронхолитики длительного действия (ДДБА) в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) являются неотъемлемой частью терапии бронхиальной астмы и при наличии показаний – больных ХОБЛ с частыми обострениями и эозинофилией [3, 4]. Наряду с созданием более совершенных молекул, обладающих избирательным и направленным эффектом с большей степенью безопасности для пациента, существенную роль играют средства доставки препаратов в дыхательные пути [5]. Все это делает актуальной разработку и внедрение новых лекарственных средств и средств их доставки при лечении хронических бронхообструктивных заболеваний органов дыхания.

Целью данного обзора литературы стал анализ публикаций, посвященных фиксированной комбинации ИГКС флутиказона фууроата с ДДБА вилантеролом трифенататом (ФФ/ВИ), доставляемой в дыхательные пути с помощью дозирующего порошкового ингалятора (ДПИ) Эллипта. Был произведен поиск работ по ключевым словам *флутиказон, вилантерол, эллипта, релвар* в отечественной электронной библиотеке, на электронном ресурсе PubMed, на сайте клинических исследований<sup>1</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

*Характеристика компонентов фиксированной комбинации вилантерол/флутиказона фууроат*

**Вилантерол.** Данные о бронхолитических агонистах  $\beta_2$ -адренорецепторов 24-часового действия встречаются в литературе начиная с 2006 г. в публикациях крупных фармацевтических компаний-разработчиков, создавших ряд разных по структуре, но близких по эффективности молекул. Одним из путей создания такого  $\beta_2$ -адреноагониста, который бы отвечал критериям эффективности, селективности, быстрого начала и большой продолжительности

действия, было включение атома кислорода в молекулу (R)-сальметерола. Соли полученного вещества обладали необходимыми свойствами для ингаляционного введения, и среди этих солей для внедрения в клинику был доведен вилантерол трифенатат (ВИ), именованный в исследованиях GW642444M [6]. В сравнительном исследовании влияния индакатерола, изопреналина, сальбутамола, сальметерола и вилантерола на  $\beta_2$ -адренорецепторы культуры клеток *in vitro* было показано, что ВИ проявлял субнанолярное сродство к  $\beta_2$ -адренорецепторам, которое было сравнимо с таковым у сальметерола, было выше, чем у олодатерола, формотерола и индакатерола. Вилантерол продемонстрировал аналогичную сальметеролу селективность в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов по сравнению с  $\beta_1$ - и  $\beta_3$ -адренорецепторами, но был селективнее, чем формотерол и индакатерол. Влияние на ц-АМФ ВИ было сильнее сальметерола и отличалось стойкостью, длительностью и сохранением эффекта при повторном воздействии [7]. В рандомизированном двойном слепом исследовании на 602 пациентах с ХОБЛ оценили эффект ингалируемой дозы в диапазоне от 3 до 50 мкг: было установлено, что вилантерол в дозах 25 мкг и 50 мкг один раз в сутки обеспечивал как статистически, так и клинически значимое 24-часовое улучшение функции легких у пациентов с ХОБЛ по сравнению с плацебо при идентичном с плацебо профилем безопасности и переносимости [8]. В рандомизированное двойное слепое исследование NCT00980200 было включено 75 пациентов с БА, получавших в соответствии с современными требованиями ИГКС. Было сопоставлено влияние вилантерола на ОФВ<sub>1</sub> в дозах 6,25 мкг, 12,5 мкг и 25 мкг один раз в день (вечером), 6,25 мкг вилантерола два раза в день (утром/вечером) и плацебо. Во всех вариантах ингаляции показали свою безопасность, а эффект дозы в 6,25 мкг два раза в день был аналогичен влиянию ингаляции 12,5 мкг один раз в день [9]. Безопасность и пути метаболизма вилантерола были изучены в двух клинических исследованиях на здоровых мужчинах, принимавших препарат внутрь в дозах 200 мкг и 500 мкг. Всасывание препарата достигало 50%, но в плазме обнаруживали менее 0,5% принятой дозы благодаря активному метаболизму в печени при первом прохождении путем О-деалкилирования и выведения метаболитов с мочой. Авторы отметили, что

<sup>1</sup> <https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; <https://clinicaltrials.gov>.

ингаляционная доза вилантерола составляет 25 мкг, что резко снижает вероятность системных эффектов препарата или его метаболитов в клинической практике [10].

**Флутиказона фуруат.** В 2007 г. появились первые публикации на электронном ресурсе PubMed, посвященные эффективности назального спрея флутиказона фуруата один раз в день в дозе 110 мкг у пациентов в возрасте 12 лет и старше при лечении сезонного аллергического ринита<sup>2</sup>. Препарат начинал действовать через 8 ч от ингаляции и, что очень важно, обеспечивал 24-часовой контроль симптомов [11]. В том же году было проведено исследование *in vitro* с использованием ткани легкого человека. Были сопоставлены дексаметазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, мометазона фуруат, циклесонид и его активный метаболит, беклометазон и его активный метаболит. ФФ показал самое высокое сродство к рецепторам в сравнении с другими используемыми в клинике глюкокортикоидами и длительный период связывания. Не было установлено признаков нестабильности или химической модификации ФФ в тканях легких человека. Это позволило подтвердить потенциальную эффективность ФФ в качестве местного средства лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей [12]. В сравнительном обзоре ИГКС было отмечено, что флутиказона пропионат и ФФ не являются пролекарственными сложными эфирами флутиказона, и их эффективность зависит от самих молекул. При этом сложный эфир фуруата в ФФ отвечает за большую липофильность, более низкую растворимость и повышенное сродство связывания с рецептором глюкокортикоидов по сравнению с флутиказона пропионатом и другими молекулами ИГКС [13]. В последних публикациях при обсуждении ИГКС с оптимальным клиническим результатом с минимальной дозой ИГКС рассматриваются циклесонид, мометазона фуруат и флутиказона фуруат. При этом выбор ИГКС рассматривается с точки зрения длительности действия и с одновременной с бронхолитиком оптимальной депозицией в легких [14]. В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании NCT02991859 с возрастающей дозой ФФ, флутиказона пропионата, будесонида и плацебо оценили их влияние на гиперчувствительность дыхательных путей к аденозин-5'-монофосфату (AMP PC20) и уровень кортизола в плазме крови. Лучший терапевтический индекс был у ФФ, который обеспечивал большую защиту от гиперреактивности дыхательных путей при меньшей системной активности [15]. Все эти данные стали основой для выбора ФФ в качестве компонента в новой фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА.

**Устройство доставки – дозирующий порошковый ингалятор Эллипта.** Наряду с совершенствованием молекул, идет постоянный процесс оптимизации средств доставки. Анализ данных трех рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых для доставки препаратов использовали ДПИ Эллипта, показал, что во всех трех исследованиях большинство участников отметили простоту использования ингалятора. Кроме

того, было подчеркнуто, что в 95% ингалятор правильно используется пациентами после одной демонстрации медработником. Данные о предпочтениях пациентов, полученные в ходе отдельного исследования на основе интервью, подтвердили, что больные с БА и ХОБЛ сочли это устройство понятным и удобным [16]. В многоцентровом одноразовом рандомизированном открытом перекрестном исследовании, проведенном в Великобритании, было проведено сравнение частоты ошибок и предпочтений в использовании ингаляторов Эллипта, Аккухалер, ДАИ и Турбухалер у пациентов с БА и ХОБЛ, а у пациентов с ХОБЛ, кроме того, использовали Хандихалер и Бризахалер. Большинство пациентов с астмой и ХОБЛ отдали предпочтение ингалятору Эллипта, а пациенты с ХОБЛ реже совершали критические ошибки при использовании этого устройства в сравнении с другими ингаляторами [17]. При обобщении данных различных исследований было также отмечено, что Эллипта – ингалятор, создающий среднее сопротивление инспираторному потоку, который обеспечивает стабильную доставляемую дозу в широком диапазоне потоков [18]. В проведенном нами сравнении 8 ингаляторов ДПИ Эллипта сразу без обучения правильно воспользовались 56,2% испытуемых, после прочтения инструкции – 90,5% и 98,1% после обучения медработником [19]. Еще одним фактором в пользу более широкого применения этого ДПИ имеет наименьший углеродный след в сравнении с другими ингаляторами, что делает его наиболее экологически безопасным [20]. Недавно были опубликованы результаты наблюдательного исследования ДПИ Эллипта с использованием электронного монитора приема лекарств, в котором была продемонстрирована высокая степень удовлетворенности устройством и уменьшение использования медикаментов для экстренной помощи при ХОБЛ [5].

**Флутиказона фуруат/вилантерола трифенатат (ФФ/ВИ)** стал предметом публикаций в научной прессе с 2014 г. в качестве фиксированной комбинации для лечения БА и ХОБЛ при использовании один раз в сутки при доставке посредством ДПИ Эллипта.

**ФФ/ВИ при БА.** В сравнительном исследовании эффективности и безопасности ингаляции этой комбинации один раз в сутки в дозе 200/25 мкг с флутиказона фуруатом 200 мкг 1 раз в сутки или флутиказона пропионатом 500 мкг 2 раза в сутки у 586 пациентов с умеренной и тяжелой БА в течение 24 нед. было показано, что комбинация значительно улучшала минимальные значения  $ОФВ_1$  и периоды благополучия без медицинской помощи и симптомов по сравнению с обоими вариантами монотерапии ИГКС, тогда как частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [21]. Клиническое исследование NCT01086384 более 2 000 пациентов с БА доказало преимущество ингаляций один раз в сутки ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг в сравнении с монотерапией флутиказона фуруатом в дозе 100 мкг. Эта фиксированная комбинация значительно отсрочила время до первого тяжелого обострения и снизила среднегодовую частоту тяжелых обострений на 25%, улучшила минимальные значения  $ОФВ_1$  ( $p < 0,001$ ) в сравнении с монотерапией ФФ на 12, 36,

<sup>2</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

52-й нед. и в конечной точке. Безопасность этих режимов лечения не различалась [22]. В 12-недельном исследовании фазы III сравнивалась эффективность и безопасность ежедневных вечерних ингаляций ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг с ФФ 100 мкг, а также сравнение эффектов ФФ/ВИ 100/25 мкг с ФФ/ВИ 200/25 мкг у 1 039 пациентов не моложе 12 лет с умеренной и тяжелой персистирующей астмой. ФФ/ВИ в дозе 200/25 мкг дал наибольший количественный прирост параметров функции внешнего дыхания, ФФ/ВИ 100/25 мкг дал значимо больший прирост минимального ОФВ<sub>1</sub>, утренних и вечерних показателей пикфлоуметрии, увеличил количество суток без симптомов БА. Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах [23]. При обобщении ряда РКИ преимущества ФФ/ВИ в дозах 100/25 мкг и 200/25 мкг, в сравнении с монотерапией ИГКС, подтвердились, а профиль безопасности ФФ/ВИ был аналогичен профилю переносимости флутиказона пропионата/сальметерола [24]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности ФФ/ВИ в дозе 200/25 мкг в 74 клиниках общей практики в Великобритании было включено 4 233 пациента с БА, из которых 2 114 ингалировали препарат, а 2 119 – плацебо. На 24-й нед. среди получавших ФФ/ВИ улучшение состояния, ответов на вопросники и параметров произошло в 71%, а у получавших обычное оптимизированное лечение – в 56%. Разницы в развитии нежелательных явлений не было [25].

Следует отметить, что длительность действия ФФ/ВИ оказалась дольше, чем 24 ч. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании бронхорасширяющий эффект ингаляции ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в дозе 100/25 мкг сохранялся у пациентов с БА до 72 ч [26]. В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом двухпериодном перекрестном исследовании (NCT02712047) ФФ/ВИ ингалировали в течение 14 дней. После прекращения лечения фракция выдыхаемого оксида азота (FeNO) у пациентов с БА сохранялась сниженной в течение 18 дней, а параметры форсированного выдоха – 3–4 дня [27]. Анализ результатов трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых в параллельных группах исследований показал, что ФФ/ВИ обеспечивал значимо большее число бессимптомных дней и ночей в сравнении с монотерапией ФФ или плацебо [28].

Вполне логично, что после исследований, доказывающих преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ИГКС, появились сопоставления с другими фиксированными комбинациями. В одном из них было проведено сравнение результатов, достигнутых у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, получавших беклометазона дипропионат/формотерол 100/6 мкг два раза в день и ФФ/ВИ 92/22 мкг один раз в сутки в течение 12 мес. Обе комбинации продемонстрировали благоприятное влияние на течение БА, но только однократная ингаляция комбинированного ФФ/ВИ снижала частоту обострений и госпитализаций при легкой и умеренной астме вместе со всеми другими исходами с течением времени и была связана с более

высокой приверженностью к лечению [29]. При сравнении перехода пациентов с БА на ингаляции ФФ/ВИ в сравнении с продолжением обычной терапии (ИГКС ± бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия) было установлено улучшение контроля над заболеванием согласно вопросу АСТ, повышение качества жизни по результатам вопросника AQLQ и значимо большие изменения по сравнению с исходным уровнем оценки визуальной аналоговой шкалы EQ [30]. Отечественные авторы показали, что сумма прямых затрат на лечение БА при использовании ФФ/ВИ на 36% ниже, чем применение других фиксированных комбинаций в высоких дозах, и равна сумме прямых затрат на их применение в низких дозах. Авторы подчеркнули экономическую целесообразность применения ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в клинической практике [31]. Другая группа отечественных пульмонологов на клиническом примере продемонстрировала возможность на фоне приема фиксированной комбинации ФФ/ВИ достичь контроля астмы, купирования проявлений бронхообструктивного и бронхитического синдромов, выраженного улучшения основных спирометрических параметров по сравнению с исходным уровнем [32]. В проспективном трехмесячном открытом исследовании в параллельных группах в условиях реальной клинической практики RERACS у пациентов с симптоматической астмой сопоставили однократную ингаляцию ФФ/ВИ с двукратными ингаляциями будесонида/формотерола и флутиказона пропионата/сальметерола. Переход на ФФ/ВИ обеспечил улучшение ОФВ<sub>1</sub> к 4-й нед., повышение уровня контроля и снижение уровня оксида азота выдыхаемого воздуха [33]. В Великобритании было проведено сравнение продолжительности лечения и приверженности терапии ФФ/ВИ, будесонида/формотерола и беклометазона дипропионата/формотерола. Для ФФ/ВИ была установлена меньшая вероятность прекращения лечения и большая приверженность лечению по сравнению с препаратами сравнения [34].

**ФФ/ВИ при ХОБЛ.** Опубликованный в 2014 г. аналитический обзор исследований этой фиксированной комбинации при ХОБЛ в дозе 100/25 мкг показал значимо большую эффективность, чем сочетание флутиказона пропионата/сальметерола, или монотерапия ФФ. В 12-месячных РКИ ФФ/ВИ хорошо переносился, а в 12- и 24-недельных исследованиях частота нежелательных явлений была аналогична частоте, связанной с отдельными компонентами, или с флутиказона пропионатом/сальметеролом. Однако, как и следовало ожидать, при применении высокоаффинного ИГКС, при длительном применении всех препаратов ИГКС данные за 12 мес. указывали на повышение риска пневмонии при приеме ФФ/ВИ. Авторы отметили, что использование препарата один раз в день может улучшить приверженность лечению у некоторых пациентов [35].

В 2016 г. был опубликован систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продолжительностью не менее 8 нед. – 5 отчетов по 6 РКИ, в которые вошли 15 515 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что комбинация ФФ/ВИ значительно уве-

личивала минимальный ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с вилантелом и ФФ, снижала количество пациентов с одним умеренным или тяжелым обострением по сравнению с ВИ и ФФ. Статистических различий в частоте серьезных нежелательных явлений, сердечных приступов и общей смертности не было. Применение ФФ/ВИ сопровождалось большей частотой пневмоний в сравнении с монотерапией ВИ (5,3% против 3,5%), но при сравнении с ФФ различий в частоте пневмоний не было [36].

В двойном слепом РКИ SUMMIT, проведенном в 1 368 центрах в 43 странах, было обследовано 23 835 пациентов с ХОБЛ, из которых 16 590 были рандомизированы. Это были пациенты с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний или те, которые находились в группе повышенного риска кардиальной патологии. Не было установлено влияния на ФФ/ВИ, ни на каждого компонента в отдельности. Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> при применении ФФ/ВИ была несколько ниже, чем при применении ФФ, тогда как при монотерапии ВИ замедления снижения ОФВ<sub>1</sub> не было. Все виды лечения снижали частоту обострений средней и тяжелой степени. Частота пневмонии не имела значимых различий (5% в группе плацебо, 6% в группе ФФ/ВИ, 5% в группе ФФ и 4% в группе ВИ). У пациентов с умеренной ХОБЛ и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний применение ФФ/ВИ не влияло на смертность или сердечно-сосудистые исходы, уменьшало количество обострений и хорошо переносилось [37]. По мнению международных экспертов, лечение ХОБЛ на основании уникальных фенотипов увеличивает шансы терапевтического ответа. ИГКС/ДДБА с большей вероятностью проявляют терапевтический эффект при сочетании ХОБЛ и БА, с эозинофилией мокроты и/или крови, с хорошим ответом на бронходилататоры и у пациентов с частыми

обострениями. Они прогнозируют широкое и эффективное применение ФФ/ВИ с помощью ДПИ Эллипта в клинической практике у больных ХОБЛ с указанными особенностями [38]. Недавно были опубликованы результаты Салфордского исследования легких (Salford Lung Study, SLS). Это было РКИ, в котором оценили эффективность и безопасность перевода пациентов на прием ФФ/ВИ в дозе 100/25 мкг по сравнению с продолжением обычного лечения у пациентов с ХОБЛ и обострениями в анамнезе. Прямые общие медицинские расходы на пациента, связанные с ХОБЛ, были значительно ниже для ФФ/ВИ (806 фунтов стерлингов против 963 фунтов стерлингов для обычного лечения). Авторы сделали вывод о том, что для пациентов с ХОБЛ и обострениями в анамнезе ФФ/ВИ может представлять собой менее дорогостоящую альтернативу существующим методам лечения [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных, основанных на хорошо спланированных многоцентровых РКИ с большим количеством пациентов, показал, что расширение использования фиксированной комбинации ФФ/ВИ при БА и ХОБЛ может улучшить контроль над этими заболеваниями и снизить затраты практического здравоохранения. Безусловно, практический интерес представляют дальнейшие исследования в условиях реальной клинической практики, позволяющие более точно определить целевую когорту пациентов, в которой эта комбинация даст наибольший клинический и экономический результат.



Поступила / Received 28.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021

Принята в печать / Accepted 20.11.2021

## Список литературы

- Adeloye D, Agarwal D, Barnes PJ, Bonay M, van Boven J.F., Bryant J. et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021;11:15003. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.15003>.
- Valverde-Merino M.I., Martinez-Martinez F., Garcia-Mochon L., Benrimoj S.I., Malet-Larrea A., Perez-Escamilla B. et al. Cost-Utility Analysis of a medication adherence management service alongside a cluster randomized control trial in community pharmacy. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2363–2376. <https://doi.org/10.2147/PPA.S330371>.
- Chippes B.E., Murphy K.R., Oppenheimer J. 2020 NAEPP Guidelines Update and GINA 2021-Asthma Care Differences, Overlap, and Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;S2213-2198(21)01183-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.032>.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: Real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189:106645. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106645>.
- Yawn B.P., McCreary G.M., Linnell J.A., Pasquale C.B., Malanga E., Choate R. et al. Pilot Study of a Patient Experience with an ELLIPTA Inhaler Electronic Medication Monitor and Associated Integrated System: A Prospective Observational Study Using the COPD Patient-Powered Research Network. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(4):488–501. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0218>.
- Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*. 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>.
- Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S., Sturton R.G., Emmons A.J., Ford A.J., Knowles R.G. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):218–230. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198481>.
- Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>.
- Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta2 agonist, vilanterol, in persistent asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2012;106(8):1110–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.007>.
- Harrell A.W., Siederer S.K., Bal J., Patel N.H., Young G.C., Felgate C.C. et al. Metabolism and disposition of vilanterol, a long-acting beta(2)-adrenoceptor agonist for inhalation use in humans. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):89–100. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048603>.
- Kaiser H.B., Naclerio R.M., Given J., Toler T.N., Ellsworth A., Philpot E.E. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1430–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.022>.
- Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res*. 2007;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54>.
- 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>.
- Damiński P., Kardas G., Panek M., Kuna P., Kupczyk M. Improving the risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids through delivery and dose: current progress and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1999926>.

15. Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T. et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):483–493. <https://doi.org/10.1111/bcp.14406>.
16. Svedster H, Jacques L, Goldfrad C, Bleecker E.R. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14019. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.19>.
17. van der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma R.K., van der Valk P.D., Goossens 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/npjpcrm.2016.79>.
18. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. The Ellipta® in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Theor Deliv*. 2018;9(3):169–176. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0103>.
19. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки лекарственных веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания: наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;(2):22–30. Режим доступа: [http://vskmjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2020/Issue\\_2/VSKM\\_2020\\_N\\_2\\_p22-30.pdf](http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2020/Issue_2/VSKM_2020_N_2_p22-30.pdf).
20. Janson C., Henderson R., Löfdahl M., Hedberg M., Sharma R., Wilkinson A.J.K. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82–84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>.
21. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D., Busse W.W., Woodcock A., Forth R. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(3):773–782. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064513>.
22. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W., Lötvall J., Bleecker E.R., Andersen L. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014;69(4):312–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203600>.
23. Bernstein D.I., Bateman E.D., Woodcock A., Toler W.T., Forth R., Jacques L. et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma*. 2015;52(10):1073–1083. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1056350>.
24. 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>.
25. 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).
26. Braithwaite I., Williams M., Power S., Pilcher J., Weatherall M., Baines A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over single dose study of the bronchodilator duration of action of combination fluticasone furoate/vilanterol inhaler in adult asthma. *Respir Med*. 2016;119:115–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.006>.
27. Bardsley G., Daley-Yates P., Baines A., Kempford R., Williams M., Mallon T. et al. Anti-inflammatory duration of action of fluticasone furoate/vilanterol trifenate in asthma: a cross-over randomised controlled trial. *Respir Res*. 2018;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0836-6>.
28. Kerwin E., Barnes N., Gibbs M., Leather D., Forth R., Jacques L., Yates L.J. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves night-time awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(8):890–897. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1362429>.
29. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-month comparison of outcomes in mild-to-moderate asthma. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0131-x>.
30. Svedster 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. Макарова Е.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономические характеристики лекарственного препарата для лечения бронхиальной астмы – препарата вилантерол + флутиказона фуоат. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;(2):17–24. Режим доступа: [https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article\\_529.html](https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_529.html).
32. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Минеева Е.В., Кублик Е.С. Клиническая эффективность фиксированной комбинации флутиказона фуоат/вилантерол (Релвар Эллипта). *Поликлиника*. 2018;(4–3):9–11. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2018\\_4\(3\)\\_9.php](http://www.poliklin.ru/article2018_4(3)_9.php).
33. Shimizu Y., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1877–1883. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3913>.
34. Parimi M., Svedster H., Ann Q., Gokhale M., Gray C.M., Hinds D. et al. Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther*. 2020;37(6):2916–2931. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01344-8>.
35. McKeage K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(13):1509–1522. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0269-6>.
36. Rodrigo G.J., Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.003>.
37. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M., Celli B.R., Crim C. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
38. Lal C., Strange C. Evaluating fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(9):1075–1085. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1603292>.
39. Bakerly N.D., Browning D., Boucot I., Crawford J., McCorkindale S., Stein N., New J.P. The impact of fluticasone furoate/vilanterol on healthcare resource utilisation in the Salford Lung Study in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15:17534666211001013. <https://doi.org/10.1177/17534666211001013>.

## References

1. Adeloje D., Agarwal D., Barnes P.J., Bonay M., van Boven J.F., Bryant J. et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021;11:15003. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.15003>.
2. Valverde-Merino M.I., Martinez-Martinez F., Garcia-Mochon L., Benrimoj S.I., Malet-Larrea A., Perez-Escamilla B. et al. Cost-Utility Analysis of a medication adherence management service alongside a cluster randomized control trial in community pharmacy. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:2363–2376. <https://doi.org/10.2147/PPA.S330371>.
3. Chipps B.E., Murphy K.R., Oppenheimer J. 2020 NAEPP Guidelines Update and GINA 2021-Asthma Care Differences, Overlap, and Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021:S2213-2198(21)01183-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.032>.
4. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: Real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189:106645. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106645>.
5. Yawn B.P., McCreary G.M., Linnell J.A., Pasquale C.B., Malanga E., Choate R. et al. Pilot Study of a Patient Experience with an ELLIPTA Inhaler Electronic Medication Monitor and Associated Integrated System: A Prospective Observational Study Using the COPD Patient-Powered Research Network. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2021;8(4):488–501. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0218>.
6. Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*. 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>.
7. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S., Sturton R.G., Emmons A.J., Ford A.J., Knowles R.G. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(1):218–230. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.198481>.
8. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*. 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>.
9. Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta2 agonist, vilanterol, in persistent asthma: a randomised trial. *Respir Med*. 2012;106(8):1110–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.007>.
10. Harrell A.W., Siederer S.K., Bal J., Patel N.H., Young G.C., Felgate C.C. et al. Metabolism and disposition of vilanterol, a long-acting beta(2)-adrenoceptor agonist for inhalation use in humans. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):89–100. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048603>.

11. Kaiser H.B., Naclerio R.M., Given J., Toler T.N., Ellsworth A., Philpot E.E. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1430–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.022>.
12. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res.* 2007;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54>.
13. 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>.
14. Damiński P., Kardas G., Panek M., Kuna P., Kupczyk M. Improving the risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids through delivery and dose: current progress and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2021. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.1999926>.
15. Daley-Yates P., Brealey N., Thomas S., Austin D., Shabbir S., Harrison T. et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):483–493. <https://doi.org/10.1111/bcp.14406>.
16. Svedster H., Jacques L., Goldfrad C., Bleecker E.R. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14019. <https://doi.org/10.1038/nppjcr.2014.19>.
17. van der Palen J., Thomas M., Chrystyn H., Sharma R.K., van der Valk P.D., Goossens 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/nppjcr.2016.79>.
18. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. The Ellipta® in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Ther Deliv.* 2018;9(3):169–176. <https://doi.org/10.4155/tde-2017-0103>.
19. Vizel A.A., Rezyapova A.I., Vizel I.Yu., Amirov N.B. The search of the «ideal» drug delivery means in obstructive respiratory diseases: an observational study in comparison with literature data. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2020;(2):22–30. (In Russ.) Available at: [http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2020/Issue\\_2/VSKM\\_2020\\_N\\_2\\_p22-30.pdf](http://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2020/Issue_2/VSKM_2020_N_2_p22-30.pdf).
20. Janson C., Henderson R., Löfdahl M., Hedberg M., Sharma R., Wilkinson A.J.K. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax.* 2020;75(1):82–84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744>.
21. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D., Busse W.W., Woodcock A., Forth R. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(3):773–782. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064513>.
22. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W., Lötvall J., Bleecker E.R., Andersen L. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014;69(4):312–319. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203600>.
23. Bernstein D.I., Bateman E.D., Woodcock A., Toler W.T., Forth R., Jacques L. et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma.* 2015;52(10):1073–1083. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1056350>.
24. 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>.
25. 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).
26. Braithwaite I., Williams M., Power S., Pilcher J., Weatherall M., Baines A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over single dose study of the bronchodilator duration of action of combination fluticasone furoate/vilanterol inhaler in adult asthma. *Respir Med.* 2016;119:115–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.006>.
27. Bardsley G., Daley-Yates P., Baines A., Kempford R., Williams M., Mallon T. et al. Anti-inflammatory duration of action of fluticasone furoate/vilanterol trifenatate in asthma: a cross-over randomised controlled trial. *Respir Res.* 2018;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0836-6>.
28. Kerwin E., Barnes N., Gibbs M., Leather D., Forth R., Jacques L., Yates L.J. Fluticasone furoate/vilanterol once daily improves night-time awakenings in asthma patients with night symptoms: Post hoc analyses of three randomised controlled trials. *J Asthma.* 2018;55(8):890–897. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1362429>.
29. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-month comparison of outcomes in mild-to-moderate asthma. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0131-x>.
30. Svedster 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. Makarova E.I., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomic characteristics of a medicinal product for the treatment of bronchial asthma – vilanterol + fluticasone furoate. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice.* 2018;(2):17–24. (In Russ.) Available at: [https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article\\_529.html](https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_529.html).
32. Demko I.V., Sobko E.A., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Mineeva E.V., Kublik E.S. Clinical efficacy of a fixed combination of fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta). *Poliiklinika = Polyclinic.* 2018;4–3: 9–11. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2018\\_4\(3\)\\_9.php](http://www.poliklin.ru/article2018_4(3)_9.php).
33. Shimizu Y., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A. Real-life effectiveness of fluticasone furoate/vilanterol after switching from fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol therapy in patients with symptomatic asthma: Relvar Ellipta for Real Asthma Control Study (RERACS study). *J Thorac Dis.* 2020;12(5):1877–1883. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3913>.
34. Parimi M., Svedster H., Ann Q., Gokhale M., Gray C.M., Hinds D. et al. Persistence and Adherence to ICS/LABA Drugs in UK Patients with Asthma: A Retrospective New-User Cohort Study. *Adv Ther.* 2020;37(6):2916–2931. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01344-8>.
35. McKeage K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014;74(13):1509–1522. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0269-6>.
36. Rodrigo G.J., Neffen H. A systematic review with meta-analysis of fluticasone furoate/vilanterol combination for the treatment of stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;42:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.11.003>.
37. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M., Celli B.R., Crim C. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1817–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30069-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30069-1).
38. Lal C., Strange C. Evaluating fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(9):1075–1085. <https://doi.org/10.1080/14655662019.1603292>.
39. Bakerly N.D., Browning D., Boucot I., Crawford J., McCorkindale S., Stein N., New J.P. The impact of fluticasone furoate/vilanterol on healthcare resource utilisation in the Salford Lung Study in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211001013. <https://doi.org/10.1177/17534666211001013>.

### Информация об авторах:

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Визель Ирина Юрьевна**, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры физиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

### Information about the authors:

**Alexander A. Viesel**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthysiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

**Irina Yu. Viesel**, Dr. Sci. (Med.), Professor RAE, Associate Professor of the Department of Phthysiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Researcher, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru