

## Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии

**О.В. Фесенко**, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, [ofessenko@mail.ru](mailto:ofessenko@mail.ru)

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

### Резюме

Растущая заболеваемость, тяжелые обострения, риски летального исхода делают бронхиальную астму актуальной проблемой здравоохранения. Эффективный контроль заболевания признан главной целью современной терапии. Исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, демонстрируют низкий уровень контроля бронхиальной астмы у большинства больных. Важным условием достижения контроля является приверженность больной терапии. Более высокие показатели приверженности лечению и, как следствие, повышение качества жизни зафиксировано у пациентов, получающих базисную терапию, предусматривающую однократную в течение дня ингаляцию. Комбинированный порошковый ингалятор длительного действия флутиказона фуруат /вилантерол является одним из современных препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность. Препарат продемонстрировал достоверное улучшение функции легких и снижение частоты обострений астмы. Особого внимания заслуживают результаты рандомизированного клинического исследования, выполненного в реальной (повседневной) клинической практике. Это форма исследования характеризуется неизбирательностью, т. е. включением широкой группы больных независимо от степени тяжести, сопутствующих заболеваний и образа жизни. Данный подход был использован в исследовании, получившем название «Солфордское исследование легких». В него включались пациенты, страдающие бронхиальной астмой и получающие постоянную поддерживающую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами или их комбинациями из центров первичной медико-санитарной помощи. Исследование продолжалось в течение 52 нед. В первую группу вошли пациенты, проводившие лечение комбинацией флутиказона фуруатом/вилантеролом. Больные 2-й группы продолжали получать исходную базисную терапию. Лучший ответ наблюдался при лечении комбинацией флутиказона фуруата/вилантеролом. Он сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ, и не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля, количества тяжелых обострений за последний год. Повышает приверженность лечению однократный прием и удобное, интуитивно простое средство доставки. Ингалятор требует минимальной координации, активируется одним движением и снабжен понятным счетчиком доз.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль, приверженность лечению, флутиказона фуруат, вилантерол

**Для цитирования:** Фесенко О.В. Бронхиальная астма: фокус на приверженность ингаляционной терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(18):40–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-40-48>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Bronchial asthma: focus on adherence to inhaled therapy

**Oxana V. Fesenko**, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, [ofessenko@mail.ru](mailto:ofessenko@mail.ru)

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

### Abstract

The rising incidence of the disease, severe exacerbations, and risks of death make bronchial asthma an urgent public health problem. Effective control of the disease is recognised as the main goal of modern therapy. Studies conducted in our country and abroad show a low level of bronchial asthma control in most patients. An important condition for achieving control is the patient's adherence to therapy. Higher adherence rates and, consequently, improved quality of life have been recorded in patients receiving baseline therapy, which involves a single inhalation per day. The long-acting combination powder inhaler fluticasone furoate/vilanterol is one of the modern drugs with proven efficacy and safety. The drug has been shown to significantly improve lung function and reduce the frequency of asthma exacerbations. Of particular note are the results of a randomised clinical trial carried out in real (everyday) clinical practice. This form of study is non-selective, i.e. it includes a wide group of patients regardless of severity, comorbidities and lifestyle. This approach was used in a study called the Salford Lung Study. It included patients with bronchial asthma who were receiving ongoing maintenance therapy with inhaled glucocorticosteroids or combinations thereof from primary care centres. The study lasted for 52 weeks. The first group consisted of patients treated with the fluticasone furoate/vilanterol combination. Group 2 patients continued to receive baseline therapy. The best response was observed with the fluticasone furoate/vilanterol combination. It was maintained in all subgroups analyzed and was independent of smoking status, baseline control reduction, and number of severe exacerbations in the past year. Adherence to treatment is improved by a single dose and a convenient, intuitive means of delivery. The inhaler requires minimal coordination, is activated with a single movement and has an easy-to-understand dose counter.

**Keywords:** bronchial asthma, control, adherence to treatment, fluticasone furoate, vilanterol

**For citation:** Fesenko O.V. Bronchial asthma: focus on adherence to inhalation therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-40-48>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Растущая заболеваемость, инвалидизация, тяжелые обострения, приводящие в т. ч. к летальным исходам, делают бронхиальную астму (БА) актуальной проблемой здравоохранения. Люди всех возрастов страдают этим заболеванием<sup>1</sup>. Исследования патоморфологии и патофизиологии БА, а также разработки фармацевтических компаний принципиально изменили подходы к диагностике и терапии БА. Международный опыт регулярно обобщается в документе, получившем название «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA)<sup>1</sup>. Эффективный контроль заболевания признан главной целью терапии. Это многогранное понятие, подразумевающее функциональную стабильность, отсутствие приступов затрудненного дыхания, полноценный сон, нормальную физическую активность, отсутствие пропусков работы или посещения учебного заведения<sup>1</sup>.

## ПРОБЛЕМА НЕДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВО ВСЕМ МИРЕ

Проведенный в странах Европы опрос 8 000 пациентов продемонстрировал низкий уровень контроля БА. Выяснилось, что только у 20% пациентов БА хорошо контролируется. В 36% отмечается частично контролируемая форма заболевания, в 45% – неконтролируемая. Среди больных с установленной неконтролируемой формой заболевания 44% пациентов в течение последних 12 мес. использовали пероральные стероиды, 24% совершали визиты в отделения скорой помощи, а 12% были госпитализированы в связи с обострением заболевания [1].

Согласно результатам исследования НИКА, проведенного в нашей стране и охватившего 3 124 больных, только 21% российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания. Частично контролируемая БА диагностирована у 19% больных. В 60% случаях зафиксировано неконтролируемое течение заболевания [2]. Интересные данные были получены по трактовке состояния контроля БА среди врачей и пациентов. Исследователи оценивали уровень контроля параллельно тремя методами. Во-первых, была проведена независимая оценка степени контроля в каждом случае болезни в точном соответствии с критериями GINA на основании данных, предоставленных больными при ответах на вопросы анкеты и показателях спирометрии. Во-вторых, каждый врач оценивал уровень контроля,

опираясь на свои представления о заболевании и собственный опыт. Наконец, больным было предложено ответить на вопрос о том, как, по их мнению, контролируется заболевание. Результаты показали, что и врачи, и больные склонны переоценивать уровень контроля БА. Так, лечащие врачи диагностировали неконтролируемую БА только у 18% пациентов, а больные указали на отсутствие контроля лишь в 9% случаев. Таким образом, врачи и больные в большинстве случаев неправильно трактуют понятие контроля БА, что неизбежно приводит к назначению недостаточной терапии и может существенно увеличивать риск обострений астмы [2].

Какие направления могут способствовать улучшению контроля БА? Роль клинических факторов (точный диагноз, адекватная терапия, ориентированная на пациента, правильная оценка ответа на терапию) никогда не вызывала сомнений. Доступность терапии также является очевидным способом улучшения контроля БА. Важным условием достижения контроля является образованность пациента, осведомленность о своем заболевании, а также приверженность больного терапии<sup>2</sup>.

## РОЛЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Термин «приверженность лечению», предложенный в 2014 г., означает степень, в которой пациент следует плану лечения, включая соблюдение режима приема лекарств и изменение образа жизни [3]. Существует множество причин низкой приверженности к базисной терапии БА [4]. Важным фактором, определяющим приверженность лечению, является удобный режим приема лекарственного средства.

Исследование зависимости частоты дозирования лекарственного препарата и приверженности к лечению у пациентов с различными хроническими заболеваниями показало, что процент приверженности средствам, назначаемым чаще, чем один раз в день, значительно ниже по сравнению с однократным режимом [5]. Так, приверженность к продолжению лечения при двукратном приеме снижается по сравнению с однократным на 13,1%, при трехкратном – на 24,9% и на 23,1% – при четырехкратном использовании [5]. БА не является исключением. Интернет-опрос японских пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, показал, что частота введения препарата обуславливает большую часть трудностей (до 54,8%), возникающих во время лечения [6]. При этом подавляющее большинство больных (83,2%) высказались в пользу

<sup>1</sup> Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

<sup>2</sup> Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

однократного приема лекарств в течение суток [6]. Несоблюдение режима лечения астмы приводит к потере контроля над заболеванием, увеличению частоты обострений и госпитализаций [7].

Частота дозирования, по-видимому, является важной переменной при определении приверженности лечению БА.

Более высокие показатели приверженности лечению и, как следствие, повышение качества жизни на 20% зафиксировано у пациентов, получающих базисную терапию, предусматривающую однократную ингаляцию. Пациенты, принимающие базисную терапию дважды в день, продемонстрировали снижение приверженности к лечению. Улучшение качества жизни отметили лишь 14% пациентов этой группы [7].

Результаты исследования по оценке приверженности терапии БА в нашей стране показали, что каждый десятый больной не имеет представления о режиме дозирования или не умеет правильно обращаться с ингалятором. В 68,7% больные БА периодически по разным причинам прекращают выполнять ингаляции средств базовой терапии, а в 75,5% случаев – спорадически забывают принимать ингаляционные глюкокортикостероидные препараты (ИГКС), являющиеся основой противовоспалительной терапии БА [2].

### ИГКС ИГРАЮТ ПРОТЕКТИВНУЮ РОЛЬ ПРИ БА НЕЗАВИСИМО ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

На протяжении последних лет получены убедительные данные о главной протективной роли ИГКС при БА независимо от степени тяжести заболевания<sup>3</sup>. Это расширило показания к назначению ИГКС в качестве поддерживающей и профилактической терапии на всех этапах лечения.

Доказано, что у пациентов, страдающих БА и получающих ИГКС, значительно снижается реакция на провоспалительные стимулы, фиксируется более низкая концентрация NO в выдыхаемом воздухе, что надежно обеспечивает снижение гиперреактивности бронхов<sup>3</sup>. Длительный прием ИГКС препятствует процессу ремоделирования дыхательных путей и формированию необратимой бронхиальной обструкции. Так, толщина ретикулярной пластинки базальной мембраны при постоянном использовании флутиказона пропионата на протяжении 12 мес. характеризовалась достоверным ( $p < 0,005$ ) уменьшением размера [8].

Флутиказона фуруат (ФФ) – это ИГКС с возможностью назначения 1 раз в сутки. Это принципиально новая молекула. В исследованиях, выполненных *in vitro*, она продемонстрировала самое высокое среди всех ИГКС сродство к глюкокортикостероидным рецепторам [9]. Этот показатель у ФФ на 33% больше, чем у мометазона фуруата, и приблизительно в 3 раза выше, чем у будесонида [9]. Это обеспечивает возможность эффективного использования ФФ при однократном приеме.

Эффективность и безопасность ФФ были подтверждены при однократном ежедневном приеме у пациентов

с БА в мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (табл. 1) [10–18].

Эффективность терапии, ее безопасность и приверженность лечению БА выше при применении ИГКС в сочетании с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (ДДБА) [19].

### КОМБИНАЦИЯ ИГКС С ДДБА – ОСНОВА ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Механизм благоприятного сочетания ИГКС и ДДБА хорошо изучен. Усиление активности комбинации ИГКС и ДДБА, превосходящей по своей эффективности действие отдельных компонентов, полностью соответствует фармакологическому определению синергизма. ИГКС, активируя глюкокортикоидный рецептор, увеличивают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов, экспрессированных на клеточной мембране, а также препятствуют снижению функциональной чувствительности рецептора к  $\beta_2$ -агонистам. ДДБА, в свою очередь, через стимуляцию  $\beta_2$ -адренорецепторов повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, ускоряют их перемещение в клеточное ядро и длительность пребывания в ядре, усиливая, таким образом, противовоспалительный эффект<sup>4</sup>.

Вилантерол (ВИ) – современный высокоселективный  $\beta_2$ -агонист. Он характеризуется более высокой, чем формотерол и индакатерол, уровнем селективности к  $\beta_2$ -адренорецепторам, что обеспечивает увеличение продолжительности действия на  $\beta_2$ -рецептор, более низкую системную экспозицию и благоприятный профиль безопасности. Действие препарата начинается через 5,8 мин после ингаляции и длится 24 ч, что обеспечивает так называемый ультрадлительный бронхолитический эффект [20]. Основные клинические исследования с использованием ингаляционного вилантерола при БА представлены в табл. 2 [21–25].

Одновременное применение ингаляционной комбинации ДДБА с ИГКС не только снижает повышенный риск применения ДДБА, но и значительно уменьшает симптомы БА, необходимость использования препаратов «скорой помощи», улучшает функциональные показатели [26]. Масштабное исследование, обобщившее результаты наблюдения за 2 019 пациентами с БА в возрасте 12 лет и старше, у которых было зафиксировано по крайней мере одно обострение заболевания в предыдущем году, продолжавшееся до 78 нед., показало существенное снижение риска обострений и улучшение функции легких на фоне базисной терапии комбинацией «ИГКС + ДДБА» по сравнению с монотерапией ИГКС [10].

Также клиническими исследованиями доказано, что приверженность лечению БА выше при применении ИГКС в сочетании с ДДБА, чем при монотерапии ИГКС [19].

Поэтому в последнем пересмотре рекомендаций GINA значительно расширены показания для использования комбинации ИГКС с ДДБА<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

<sup>4</sup> Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guidefor-asthma-management-and-prevention>.

● **Таблица 1.** Основные клинические исследования ингаляционного флутиказона фууроата при бронхиальной астме  
 ● **Table 1.** Main clinical studies of inhaled fluticasone furoate in bronchial asthma

Ссылка	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[10]	598	ФФ (20, 50, 100 или 200 мкг) ежедневно П ежедневно × 8 нед.	ФФ 50–200 мкг улучшил ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем	ФФ 50–200 мкг продемонстрировал зависимость ответа от дозы, при этом 100–200 мкг были оптимальными дозами
[11]	646	ФФ (200 или 400 мкг) один раз каждое утро, ФФ (200 или 400 мкг) один раз каждый вечер или ФФ (200 мкг) два раза в день по сравнению с П × 8 нед.	Все дозы ФФ улучшали ОФВ1 по сравнению с П; ФФ 400 мкг один раз каждый вечер и ФФ 200 мкг два раза в день демонстрировали аналогичную эффективность	Хорошая переносимость без значительных побочных эффектов. Обе дозы ФФ (200 или 400 мкг) были эффективнее П в улучшении ОФВ1; ФФ 200 мкг два раза в день = 400 мкг ФФ
[12]	190	ФФ (100 мкг) два раза в день, ФФ (200 мкг) ежедневно, ФП (100 мкг) два раза в день, ФП (200 мкг) ежедневно или П × 3–28 дневных периодов с перекрестным дизайном	ФФ (200 мкг) в день не уступал ФФ (100 мкг) дважды в день при оценке ОФВ1. Все дозы ФФ и ФП превосходили П в улучшении ОФВ1	Не было выявлено значительных нежелательных явлений; ФФ (200 мкг) в сутки был более эффективным, чем П, и не уступал той же дозе два раза в день
[13]	627	ФФ (200, 400, 600 или 800 мкг) один раз каждый вечер или ФП (500 мкг) два раза в день по сравнению с П один раз каждый вечер × 8 нед.	Все дозы ФФ один раз в день и ФП два раза в день значительно превосходили П в улучшении ОФВ1. Кандидоз полости рта возникал чаще при ФФ (800 мкг), чем при П	Дозы ФФ 200 мкг в день являются оптимальными
[14]	575	ФФ (100 мкг) один раз каждое утро или ФФ (100–250 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждое утро или один раз каждый вечер × 4 нед.	Все дозы ФФ статистически улучшали РЕФ по сравнению с П	ФФ 100 мкг один раз утром или один раз каждый вечер, по-видимому, дает сопоставимое улучшение РЕФ по сравнению с плацебо, принимаемым один раз утром или один раз вечером
[15]	343	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер, ФП (250 мкг) два раза в день или П два раза в день	Как ФФ один раз в день, так и ФП дважды значительно улучшали утреннюю ОФВ1 в течение 24 нед. по сравнению с П. На фоне лечения обострения астмы были ниже при использовании ФФ (3%), ФП (2%), чем П (7%)	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер приводил к улучшению ОФВ1, сопоставимому с тем, что наблюдалось при применении ФП (250 мкг) два раза в день с аналогичным профилем безопасности
[16]	239	ФФ (100 мкг) один раз каждый вечер, ФФ (200 мкг) один раз каждый вечер × 24 нед.	Обе дозы ФФ привели к значительному увеличению ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем	Обе дозы ФФ привели к улучшению ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем
[17]	351	ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер, ФП (100 мкг) × 2 раза в день или П × 2 раза в день в течение 24 нед.	Не наблюдалось значительного улучшения ОФВ1 при использовании ФФ (50 мкг) ежедневно вечером, но улучшение было значительным при ФП (100 мкг) два раза в день	ФП (100 мкг) два раза в день, по сравнению с ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер улучшает ОФВ1
[18]	248	ФФ (50 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждый вечер × 12 нед.	Значительное увеличение прироста ОФВ1 наблюдалось после ФФ (50 мкг) по сравнению с П. Значительное сокращение использования ингаляторов «скорой помощи» наблюдалось при использовании ФФ по сравнению с Р.Н.Я < 1% (ФФ), < 3 (П)	ФП (50 мкг), принимаемый один раз вечером, улучшает показатель ОФВ1 и сокращает использование ингаляторов «скорой помощи» по сравнению с П

Примечание: ФФ – флутиказона фууроат, ФП – флутиказона пропионат, П – плацебо, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, РЕФ – пиковая скорость выдоха, НЯ – нежелательные явления, САЛ – сальметерол

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ФЛУТИКАЗОНА ФУРОАТА/ВИЛАНТЕРОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Комбинация флутиказона фууроата/вилантерола зарегистрирована в нашей стране под торговым названием Релвар Эллипта. Препарат зарегистрирован в двух комбинациях, отличающихся по содержанию ФФ: низкой дозе – 22/92 мкг и высокой дозе 22/184 мкг<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Релвар Эллипта» (порошок для ингаляций дозированной). Регистрационное удостоверение № ЛП 002451 от 14.04.2020.

Согласно GINA 2021, ВИ/ФФ 22/92 мкг назначается на 3-й и 4-й ступени лечения, ВИ/ФФ 22/184 мкг – на 4-й и 5-й ступени<sup>6</sup>.

Безопасность различных доз этого ингаляционного препарата была изучена в международных исследованиях с включением здоровых добровольцев, принадлежащих разным этническим группам, пациентов с нарушением функции почек и печени, больных БА [27–30]. Результаты убедительно свидетельствовали в пользу ста-

<sup>6</sup> Pocket Guide for Asthma Management and Prevention 2021. Available at: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention>.

● **Таблица 2.** Основные клинические исследования ингаляционного вилантерола при бронхиальной астме  
 ● **Table 2.** Main clinical studies of inhaled vilanterol in bronchial asthma

Автор	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[21]	201	Пациенты с БА, здоровые добровольцы и пациенты с ХОБЛ – ВИ (6,25, 25, 50 или 100 мкг) ежедневно по сравнению с П ежедневно ×14 дней	Отсутствие изменений ЭКГ, уровня глюкозы, калия. Все дозы приводили к улучшению до 24 ч у пациентов с астмой или ХОБЛ	ВИ хорошо переносится и улучшает ОФВ <sub>1</sub> в течение 24 ч
[22]	614	Пациенты с астмой, получающие ИГКС + ВИ (3, 6,25, 12,5, 25 или 50 мкг) один раз каждый вечер или П один раз каждый вечер, × 28 дней	Статистически значимый эффект ВИ доза – ответ, оцениваемый по ОФВ <sub>1</sub> , по сравнению с П. Хорошая переносимость	Однократная ингаляционная доза ВИ (12,5–50 мкг) приводит к пролонгированной бронходилатации, сохраняющейся в течение не менее 24 ч
[23]	75	Пациенты с БА, получавшие ВИ (6,25, 12,5 или 25 мкг) один раз каждый вечер или ВИ (6,25 мкг) два раза в день или П один раз каждый вечер × 7 дней	Все дозы ВИ показали статистически значимое увеличение ОФВ <sub>1</sub> по сравнению с П. Низкая частота НЯ. Доза ВИ (6,25 мкг) два раза в день и ВИ (12,5 мкг) один раз в вечер сопровождались аналогичными изменениями ОФВ <sub>1</sub>	ВИ при однократной в день ингаляции, по-видимому, является эффективным бронходилататором у пациентов с БА
[24]	347	Пациенты с БА, получающие ИГКС + ВИ (25 мкг) один раз каждый вечер или САЛ (50 мкг) два раза в день, по сравнению с П два раза в день × 12 нед.	Улучшение показателя ОФВ <sub>1</sub> во всех трех группах. Прирост ВИ (359 мл), САЛ (283 мл) и П (289 мл): одинаково хорошая переносимость	Исследование не выявило различий между ВИ и САЛ по сравнению с П
[25]	28	Пациенты с БА в возрасте 5–11 лет, получающие ИГКС + П или ВИ (25 мкг) × 1, затем 7-дневный перерыв, затем прием один раз каждое утро × 7 дней, затем новый цикл, но с другим препаратом	НЯ – 33% при использовании ВИ и 23% – П. Серьезных НЯ не было. Не выявлено возрастных изменений фармакокинетики. Отсутствие клинически значимых изменений частоты сердечных сокращений, интервала QTc, уровня глюкозы или калия	ВИ хорошо переносится, его фармакокинетический профиль не зависит от возраста и пола

бильной фармакокинетики и фармакодинамики препарата, а также его высокой безопасности.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4) является основным ферментом печени, ответственным за метаболизм как ФФ, так и ВИ. ФФ метаболизируется путем гидролиза сложных эфиров с образованием 17 бета-карбоновой кислоты и потерей 5-фторметилкарбоната, ВИ – путем O-деалкилирования [28]. При исследовании безопасности новых препаратов нередко изучается их взаимодействие с кетоконазолом, который рассматривается в роле «зонда» и используется для оценки потенциального ингибирования метаболизма CYP3A4 [31]. Результаты работы R. Kempford et al. показали, что ежедневное введение кетоконазола в дозе 400 мг на фоне ингаляций ВИ (25 мкг) не оказывает влияния на фармакодинамические или фармакокинетические характеристики ВИ. Назначение на протяжении 11 дней таблетированного кетоконазола в дозе 400 мг с подключением с 5-го по 11-й день ингаляционной комбинации ФФ (200 мкг)/Ви (25 мкг) также не сопровождалось статистически значимыми функциональными или клиническими значимыми нежелательными эффектами, такими как изменение частоты сердечных сокращений или уровня калия [29].

Эффективность комбинации ФФ/ВИ в качестве базисного средства лечения БА оценивалась по способности препарата подавлять гиперреактивность дыхательных путей. Для этого была выполнена серия бронхопровокационных тестов с различными аллергенами и метахолином. В одном из них пациенты были рандомизированы в 4 группы: ингаляции ФФ (100 мкг), ВИ (25 мкг),

ФФ (100 мкг)/ВИ (25 мкг) и плацебо [31]. Наименьшие показатели снижения ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции провокационного аллергена в течение 2 ч были зарегистрированы на фоне использования комбинации ФФ/ВИ (-0,614 Л, 95% ДИ = от -0,858 до -0,370), а наибольшие – при использовании плацебо (-1,091 Л, 95% ДИ = от -1,344 до -0,837).

Моделирование поздней астматической реакции было выполнено в бронхопровокационном тесте с метахолином. Средневзвешенное значение ОФВ<sub>1</sub> через 4–10 ч было снижено в группе плацебо (-466 мл, 95% ДИ = от -589 до -343) и фактически увеличилось в группе ФФ (100 мкг; 18 мл, 95% ДИ = от -89 до 125) и ФФ/ВИ (18 мл, 95% ДИ = от -89 до 124). Таким образом, использование комбинации ФФ/ВИ обеспечило статистически значимую защиту от развития бронхоспазма по сравнению с отдельными компонентами и плацебо [32].

Приверженность лечению БА при использовании комбинации ФФ/ВИ определяется также удобством времени ингаляций. Пациенты могут приспособить терапию БА к своей жизни, используя ее однократно утром или вечером без ущерба эффективности [33].

Этот вывод основан на результатах 12-недельного плацебо-контролируемого исследования мониторинга ОФВ<sub>1</sub> при разных режимах ингаляции препарата (утро, вечер). Суточное исследование динамики ОФВ<sub>1</sub> не выявило достоверных различий, связанных со временем ингаляции. Это позволяет рекомендовать использование ФФ/ВИ в любое время суток. Возможность гибкого графика применения улучшает соблюдение режима лечения и управление симптомами БА. При этом возможность применения препарата для лечения бронхиальной астмы

ближе к ночи очень важна, т. к. именно в это время суток снижается функция легких и ухудшаются симптомы заболевания [34].

Основные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности комбинации ФФ/ВИ при БА представлены в *табл. 3* [27, 34–43]. Особенности средства доставки также должны учитываться при обсуждении вопроса повышения приверженности лечению БА.

### ИНГАЛЯТОР ЭЛЛИПТА УДОБЕН И ИНТУИТИВНО ПРОСТ

Для повышения приверженности терапии важно иметь ввиду характеристики средства доставки. Ингалятор должен быть прост в использовании, требовать минимальной координации и минимального обслуживания. Этим критериям соответствует ингалятор Эллипта. Прибор активируется одним движением и снабжен понятным счетчиком доз. Проведенные исследования демонстрируют стабильно низкую частоту критических ошибок (4–6%) при его использовании.

При этом частота критических ошибок для ингаляторов, с которыми проводилось сравнение, была выше, чем для Эллипта. Различие достигало статистической значимости по сравнению с ингалятором Турбухалер (5% против 33%;  $P < 0,001$ ) [44].

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА РЕЛВАР ЭЛЛИПТА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Для оценки эффективности и безопасности ингаляционного препарата особую ценность представляют рандомизированные клинические исследования (РКИ), выполненные в повседневной клинической практике. В отличие от традиционных РКИ, ориентированных на оценку эффективности, т. е. оценку воздействия лекарственного средства в контролируемых условиях и предполагающих избирательность набора, РКИ в повседневной клинической практике ориентируются на результативность, т. е. оценку воздействия лекарственного средства в условиях, приближенным к обычной клинической практике. Это форма исследования характеризуется неизбирательностью, т. е. включением широкой группы больных независимо от степени тяжести, различных сопутствующих заболеваний и образом жизни.

Этот формат был использован в исследовании, получившем название «Солфордское исследование легких» [45].

Исходя из характеристик препарата (высокая селективность к рецепторам и выраженный бронхолитический эффект, однократное применение в день, меньшее количество критических ошибок по сравнению с другими ингаляторами, легкость в использовании), была высказана гипотеза о большей эффективности Релвар Эллипта в повседневной клинической практике астмы по сравнению с обычной ингаляционной терапией.

В исследование включались пациенты старше 18, страдающие БА и получающие постоянную поддерживаю-

щую терапию ИГКС или их комбинациями с ДДБА из 74 центров первичной медико-санитарной помощи. Исследование продолжалось в течении 52 нед. с оценкой конечных точек на 12, 24, 40-й нед. и через 12 мес. терапии.

Все включенные больные БА были рандомизировали в 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, проводившие лечение комбинацией ВИ/ФФ (22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта). Больные 2-й группы продолжали получать исходную терапию (монотерапия ИГКС или комбинация ИГКС/ДДБА 2 раза в день). Врачам разрешалось изменять терапию: увеличивать или уменьшать объем терапии, добавлять препараты, а также переводить больных с ВИ/ФФ на стандартную терапию (но не наоборот) в соответствии с результатами оценки контроля БА и своим клиническим опытом.

Первичной конечной точкой исследования являлась доля (%) пациентов, ответивших на лечение. В качестве ответа на лечение было выбрано наличие значительного улучшения контроля над БА, определявшееся: а) по сумме баллов, набранной в тесте по контролю над БА (Asthma Control Test (ACT))  $> 20$  или б) по увеличению суммы баллов АСТ от исходного уровня на 3 балла и более к 24-й нед. терапии (данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по АСТ  $< 20$ ).

Оценка контроля производилась на основании количества баллов АСТ-теста (Asthma Control Test). Результаты исследования выявили достоверное превосходство Релвар по сравнению со стандартной терапией. У пациентов, использовавших Релвар, шансы достижения контроля были в 2 раза выше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. При этом частота серьезных нежелательных явлений, а также пневмоний у пациентов в исследовании были равными в обеих группах.

Так, анализ полученных данных показал, что к 24-й нед. терапии число больных, ответивших на лечение комбинацией ВИ/ФФ, составило 71%, превосходя аналогичный показатель в группе получавших стандартную терапию (56%), что было характерно и для других исследованных временных точек.

Увеличение доли пациентов, ответивших на лечение, отмечалось как в подгруппе больных, получавших до включения в исследование монотерапию ИГКС, так и у больных, получавших ИГКС/ДДБА. Среди получавших ИГКС число ответивших на лечение на 24-й нед. составило 74% в группе ВИ/ФФ и 57% – в группе стандартной терапии (ОШ – 2,13; 95%-ный ДИ – 1,60–2,83). Среди больных, исходно получавших ИГКС/ДДБА, на 24-й нед., ответили на лечение 70% и 56% в группах ВИ/ФФ и стандартной терапии соответственно (ОШ – 1,95; 95%-ный ДИ – 1,60–2,38). Различия в уровне контроля отмечались в течение всего исследования. Лучший ответ на терапию в группе комбинации ВИ/ФФ сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ, и не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля над БА по данным АСТ, количества тяжелых обострений БА за последний год, предыдущей терапии [45].

● **Таблица 3.** Основные клинические исследования ингаляционного комбинированного препарата (флутиказона фуоат/вилантерол) при бронхиальной астме

● **Table 3.** Main clinical studies of inhaled combination drug (fluticasone furoate/vilanterol) in bronchial asthma

Автор	Число пациентов	Дизайн	Результаты	Выводы
[34]	52, 18–65 лет	П по сравнению с ФФ 100 мкг, по сравнению с ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно один раз каждый вечер × 28 дней, затем провокационный тест с аллергеном и оценкой ОФВ1	Как ФФ 100 мкг, так и ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно обеспечивали значительную защиту в провокационном тесте при анализе ОФВ1 через 2 ч после ингаляции аллергена по сравнению с П	ФФ и ФФ/ВИ ежедневно обеспечивают защиту у пациентов с легкой астмой
[35]	503, в возрасте ≥ 12 лет, использующие ИГКС	Ежедневно ФФ/ВИ 100/25 мкг в сравнении с ФФ/ВИ 200/25 мкг, в сравнении с ФП 500 мкг два раза в день, с последующим анализом побочных явлений в течение 52 нед.	Кандидоз полости рта чаще встречался при ФФ/ВИ (6–7%) по сравнению с ФП (3%). Наблюдалось 12 серьезных НЯ, одно из которых, как полагают исследователи, обусловлен приемом пациентом наркотиков (ФП, обострение гепатита В). Подавления синтеза кортизола ФП по сравнению с ФФ/ВИ на 12-й и 28-й нед.	Хорошая переносимость ФФ/ВИ 100/25 мкг
[36]	806, в возрасте ≥ 12 лет с персистирующей БА	ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно один раз каждый вечер в сравнении с ФП/САЛ 250/50 мкг два раза в день, контроль ОФВ1 через 24 нед.	В течение 0–24 ч после ингаляции улучшение ОФВ1 ФП/ВИ (341 мл), по ФП/САЛ (377 мл). Отсутствие различий в частоте обострений	Эффективность ФФ/ВИ 100/25 мкг один раз в день аналогична ФП/САЛ 250/25 мкг два раза в день. Профиль безопасности существенно не отличается
[37]	26, в возрасте 18–70 лет	ФФ/ВИ 100/25 мкг ежедневно однократно каждое утро или однократно каждый вечер по сравнению с П ежедневно в течение 14 дней. Контроль ОФВ1	По сравнению с П, различия в ОФВ1 при утреннем приеме составили 337 мл (95% ДИ 293–463 мл), при вечернем приеме – 422 мл (95% ДИ 337–507)	ФФ/ВИ 100/25 мкг в день улучшает ОФВ1 с сопоставимым результатом между дозировкой один раз каждое утро и один раз каждый вечер
[38]	587, возраст ≥ 12 лет	ФФ/ВИ 200/25 мкг ежедневно, ФФ 200 мкг ежедневно или ФП 500 мкг два раза в день в течение 24 нед. Контроль безопасности и ОФВ1	ФФ/ВИ значительно улучшал ОФВ1 по сравнению с ФФ или ФП. Не отмечено различий в частоте НЯ	Высокая доза ингаляции ФФ/ВИ обеспечивает статистически значимое улучшение функции легких по сравнению с ФФ или ФП
[39]	119, в возрасте ≥ 12 лет, имеющие по крайней мере одно зарегистрированное обострение астмы в прошлом году	ФФ/ВИ 100/25 мкг в день по сравнению с ФФ 100 мкг в день, оценивали время до первого обострения астмы и изменения уровня ОФВ1 в течение 24–72 нед.	По сравнению с ФФ ФФ/ВИ задержал время до первого обострения на 0,795 ч (95% ДИ 0,642–0,9850). Значительно большее значение ОФВ1 наблюдалось при использовании ФФ/ВИ	Однократный прием ФФ/ВИ снижает риск обострения астмы по сравнению с ФФ
[40]	26, в возрасте 5–11 лет	ФФ/ВИ 100/25 мкг или 100 мкг ФФ ежедневно × 14 дней с последующим 7-дневным периодом «вымывания», затем переключение на другую схему лечения × 14 дней. Основные конечные точки – оценка НЯ	Не сообщалось о клинически значимых НЯ (клинических лабораторных, ЭКГ и т.п.)	Серьезных НЯ при использовании ФФ/ВИ или ФФ у детей обнаружено не было
[41]	609, в возрасте ≥ 12 лет с персистирующей астмой	ФФ/ВИ 100/25 мкг, ФФ 100 мкг или П один раз каждый вечер × 12 нед. Прирост ОФВ1 – конечные точки. Также были оценены 24-часовые периоды без средств «скорой помощи»	По сравнению с П, ФФ/ВИ и ФФ оба характеризовались значительным увеличением ОФВ1 (соответственно, 172 и 136 мл).	Значительное улучшение функции легких наблюдалось как при ФФ/ВИ, так и при ФФ по сравнению с П
[42]	309, > 12-летние пациенты азиатского происхождения с персистирующей астмой, неконтролируемой с помощью ИГКС в высоких дозах или ИГКС в средних дозах / ДДБА	ФФ/ВИ 200/25 мкг один раз каждый вечер в сравнении с ФП 500 мкг два раза в день × 12 нед. Первичной конечной точкой было изменение ежедневного вечернего РЕФ	Вечерний РЕФ на 28,5 л/мин был больше при ФФ/ВИ по сравнению с ФП (p ≈ 0,001).	ФФ/ВИ улучшает показатели функции дыхания в вечернее время у больных БА азиатского происхождения
[27]	16, здоровые добровольцы китайского происхождения в возрасте 18–45 лет	ФФ/ВИ 50/20 мкг, ФФ/ВИ 100/25 мкг, ФФ/ВИ 200/25 мкг или П один раз каждое утро × 7 дней. Контролировали фармакодинамические конечные точки уровня по уровню кортизола в сыворотке крови	Снижение уровня кортизола в сыворотке крови на 15 и 25%, наблюдалось при ФФ/ВИ 100/25 мкг и 200/25 мкг по сравнению с П	В суточных дозах ФФ/ВИ от 50/25 мкг до 200/25 мкг наблюдаются незначимые клинически фармакодинамические эффекты
[44]	1 039 больных, ≥ 12 лет с персистирующей астмой	ФФ/ВИ 100/25 мкг по сравнению с ФФ 100 мкг и ФФ/ВИ 100/25 мкг по сравнению с ФФ/ВИ 200/25 мкг × 12 нед. с первичной конечной точкой оценки ОФВ1	По сравнению с ФФ 100 мкг, ФФ/ВИ 100/25 мкг значительно (p < 0,001) улучшил показатели ОФВ1 и % безрецидивных 24-часовых периодов. Более высокая доза ФФ/ВИ 200/25 мкг обусловила лишь незначительное улучшение по сравнению с дозой ФФ/ВИ 100/25 мкг. Частота возникновения АЕ была одинаковой во всех группах	Использование ФФ/ВИ 100/25 мкг обеспечивает значительные улучшения по сравнению с ФФ 100 мкг. Незначимый прирост наблюдается при ингаляции ФФ/ВИ 200/25 мкг

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение контроля бронхиальной астмы и предупреждение будущих рисков является главной задачей специалиста. На пути к достижению поставленных целей необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента и возможности современной медицины. Частота дозирования, по-видимому, является важной переменной при определении приверженности к лечению астмы. Большинство пациентов отдают предпочтение препаратам однократного применения по сравнению с двукратными и более. При переводе на однократный прием приверженность к терапии увеличивается. В настоящее время для пациентов 12 лет и старше на ступенях терапии 3–5 доступен препарат Релвар Эллипта – пер-

вый представитель нового поколения комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА 24-часового действия.

Инновационная комбинация ВИ/ФФ, сочетающая высокую противовоспалительную активность входящего в ее состав ИГКС и 24-часовую бронхолитическую активность длительно действующего  $\beta_2$ -агониста, позволяющая использовать препарат один раз в сутки, существенно повышает приверженность к терапии, а соответственно, и способствует достижению главной цели – улучшению контроля БА, что подтверждается результатами рандомизированных исследований в реальной клинической практике.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2022

Принята в печать / Accepted 20.02.2022

## Список литературы / References

- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.9>.
- Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих  $\beta$ -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021;(5):613–626. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;(5):613–626. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
- Shams M.R., Fineman S.M. Asthma adherence: how can we help our patients do it better? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(1):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.10.013>.
- Coleman C., Limone B., Sobieraj D., Lee S., Roberts M., Kaur R., Alam T. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(7):527–539. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.7.527>.
- Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir Med*. 2007;101(9):1895–1902. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.05.001>.
- Lindsay J., Heaney L.G. Non-adherence in difficult asthma and advances in detection. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(6):607–614. <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.842129>.
- Price D., Robertson A., Bullen K., Rand C., Horne R., Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-1>.
- Ward C., Pais M., Bish R., Reid D., Feltis B., Johns D., Walters E.H. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002;57(4):309–316. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.4.309>.
- Hochhaus G. Relative receptor affinity comparisons among inhaled/intranasal corticosteroids: perspectives on clinical relevance. *Respir Res*. 2008;9(1):75. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-75>.
- Bateman E., Bleecker E., Lotvall J., Woodcock A., Forth R., Medley H. et al. Dose effect of once-daily fluticasone furoate in persistent asthma: a randomized trial. *Respir Med*. 2012;106(5):642–650. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.01.004>.
- Woodcock A., Bateman E., Busse W., Lotvall J., Snowise N., Forth R. et al. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2011;12(1):132. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-132>.
- Woodcock A., Bleecker E., Busse W., Lotvall J., Snowise N., Frith L. et al. Fluticasone furoate: once-daily evening treatment versus twice-daily treatment in moderate asthma. *Respir Res*. 2011;12(1):160. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-160>.
- Busse W., Bleecker E., Bateman E., Lotvall J., Forth R., Davis A. et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomized, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2012;67(1):35–41. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnt-2011-200308>.
- Medley H., Orozco S., Allen A. Efficacy and safety profile of fluticasone furoate administered once daily in the morning or evening: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial in adult and adolescent patients with persistent bronchial asthma. *Clin Ther*. 2012;34(8):1683–1695. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.024>.
- Lotvall J., Bleecker E., Busse W., O'Byrne P., Woodcock A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100  $\mu$ g once-daily in patients with persistent asthma: a 24-week placebo and active-controlled randomized trial. *Respir Med*. 2014;108(1):41–49. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.009>.
- Woodcock A., Lotvall J., Busse W., Bateman E., Stone S., Ellsworth A., Jacques L. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 mcg and 200 mcg once daily in the treatment of moderate-severe asthma in adults and adolescents: a 24-week randomized study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:113. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-113>.
- Busse W.W., Bateman E.D., O'Byrne P.M., Lötval J., Woodcock A., Medley H. et al. Once-daily fluticasone furoate 50 mcg in mild-to-moderate asthma: a 24-week placebo-controlled randomized trial. *Allergy*. 2014;69(11):1522–1530. <https://doi.org/10.1111/all.12480>.
- O'Byrne P.M., Woodcock A., Bleecker E.R., Bateman E.D., Lötval J., Forth R. et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate 50 mcg in adults with persistent asthma: a 12-week randomized trial. *Respir Res*. 2014;15(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0088-z>.
- Feehan M., Ranker L., Durante R., Cooper D., Jones G., Young D., Munger M.A. Adherence to controller asthma medications: 6-month prevalence across an US community pharmacy chain. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(5):590–595. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12316>.
- Albertson T.E., Richards J.R., Zeki A.A. The combination of fluticasone furoate and vilanterol trifenate in the management of asthma: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(1):43–56. <https://doi.org/10.1177/1753465815619136>.
- Kempford R., Norris V., Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):256–264. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.12.001>.
- Lötval J., Bateman E.D., Bleecker E.R., Busse W.W., Woodcock A., Follows R. et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2012;40(3):570–579. <https://doi.org/10.1183/09031936.00121411>.
- Sterling R., Lim J., Frith L., Snowise N.G., Jacques L., Haumann B. Efficacy and optimal dosing interval of the long-acting beta<sub>2</sub> 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>.
- Lötval J., Bateman E.D., Busse W.W., O'Byrne P.M., Woodcock A., Toler W.T. et al. Comparison of vilanterol, a novel long-acting beta2 agonist, with placebo and a salmeterol reference arm in asthma uncontrolled by inhaled corticosteroids. *J Negat Results Biomed*. 2014;13(1):9. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-13-9>.
- Oliver A., VanBuren S., Allen A., Hamilton M., Tombs L., Kempford R., Qaundah P. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vilanterol, a Novel Inhaled Long-Acting  $\beta$ -Agonist, in Children Aged 5–11 Years with Persistent Asthma: A Randomized Trial. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(3):215–221. <https://doi.org/10.1002/cpdd.92>.
- Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasserson T., Ducharme F. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line

- therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005307. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005307.pub2>.
27. Chen X., Zheng X., Jiang J., Hu P., Wu K., Zhuang L. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluticasone furoate/vilanterol in healthy Chinese subjects. *Pharmacotherapy.* 2015;35(6):586–599. <https://doi.org/10.1002/phar.1598>.
  28. Nakahara N., Wakamatsu A., Kempford R., Allen A., Yamada M., Nohda S., Hirama T. The safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination of fluticasone furoate and vilanterol in healthy Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(8):660–671. <https://doi.org/10.5414/CP201822>.
  29. Kempford R., Allen A., Bal J., Rubin D., Tombs L. The effect of ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled fluticasone furoate and vilanterol trifenatate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(6):1478–1487. <https://doi.org/10.1111/bcp.12019>.
  30. Allen A., Davis A., Hards K., Tombs L., Kempford R. Influence of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and tolerability of fluticasone furoate and vilanterol in combination. *Clin Ther.* 2012;34(12):2316–2332. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.11.001>.
  31. Oliver A., Bjermer L., Quinn D., Saggu P., Thomas P., Yarnall K., Lötvall J. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination. *Allergy.* 2013;68(9):1136–1142. <https://doi.org/10.1111/all.12205>.
  32. Komase Y., Asako A., Kobayashi A., Sharma R. Ease-of-use preference for the ELLIPTA(R) dry powder inhaler over a commonly used single-dose capsule dry powder inhaler by inhalation device-naïve Japanese volunteers aged 40 years or older. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1365–1375. <https://doi.org/10.2147/COPD.S72762>.
  33. Svedater H., Dale P., Garrill K., Walker R., Woepse M.W. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med.* 2013;13:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-72>.
  34. Oliver A., Quinn D., Goldfrad C., van Hecke B., Ayer J., Boyce M. Combined fluticasone furoate/vilanterol reduces decline in lung function following inhaled allergen 23 h after dosing in adult asthma: a randomised, controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):11. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-11>.
  35. Busse W., O'Byrne P., Bleecker E., Lotvall J., Woodcock A., Andersen L. et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the beta2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥12 years old with asthma: a randomized trial. *Thorax.* 2013;68(6):513–520. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202606>.
  36. Woodcock A., Bleecker E., Lotvall J., O'Byrne P., Bateman E., Medley H. et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. *Chest.* 2013;144(4):1222–1229. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0178>.
  37. Kempford R., Oliver A., Bal J., Tombs L., Quinn D. The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. *Respir Med.* 2013;107(12):1873–1880. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.002>.
  38. O'Byrne P., Bleecker E., Bateman E., Busse 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>.
  39. Bateman E., O'Byrne P., Busse W., Lotvall J., Bleecker E., Andersen L. et al. Tolerability of 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>.
  40. Oliver A., Vanburen S., Allen A., Hamilton M., Tombs L., Inamdar A. et al. Tolerability of fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5 to 11 years with persistent asthma. *Clin Ther.* 2014;36(6):928–939.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.03.014>.
  41. Bleecker E., Lotvall J., O'Byrne P., Woodcock A., Busse W., Kerwin E. et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):553–561. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.010>.
  42. Lin J., Kang J., Lee S., Wang C., Zhou X., Crawford J. et al. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg in asian asthma patients: a randomized trial. *Respir Med.* 2015;109(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.012>.
  43. Bernstein D., Bateman E., Woodcock A., Toler W., 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>.
  44. 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/npj-crm.2016.79>.
  45. 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 openlabel, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2247–2255. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32597-8).

#### Информация об авторе:

**Фесенко Оксана Вадимовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ofessenko@mail.ru

#### Information about the author:

**Oksana V. Fesenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Pulmonology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ofessenko@mail.ru