

Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике

И.В.Лещенко¹⁻³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 2 – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Свердловская область, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50;
- 3 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторе

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Резюме

Достижение контроля над бронхиальной астмой (БА) остается труднодостижимой целью. Одним из основных инструментов для оценки контроля над БА является известный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). К основным причинам отсутствия контроля над БА относится низкая приверженность лечению и несоблюдение пациентом режима дозирования. Правильная техника ингаляций способствует повышению приверженности лечению. Порошковый ингалятор Эллипта – один из немногих многодозовых ингаляторов, оснащенный счетчиком доз с индикатором числа оставшихся доз и устройством активации доз одним движением. Основная роль в базисной медикаментозной терапии принадлежит ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) и длительно действующим β_2 -агонистам (ДДБА). Современная комбинация вилантерол / флутиказона фуоат (ВИ / ФФ) является высокоэффективным базисным препаратом для лечения больных БА средней и тяжелой степени; 24-часовое действие препарата позволяет применять его 1 раз в сутки. Преимущество применения комбинации ВИ / ФФ по сравнению с монотерапией иГКС и комбинаций других иГКС / ДДБА в реальной клинической практике у больных БА, независимо от тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний, подтверждено результатами Солфордского исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол, флутиказона фуоат, Эллипта.

Для цитирования: Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 346–352. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352

Asthma control: actual problems and solutions in real clinical practice

Igor' V. Leshchenko¹⁻³

- 1 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;
- 2 – Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia;
- 3 – “Novaya bol'nitsa” Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Academic Advisor of “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Abstract

Asthma control is still difficult to achieve. One of main tools for evaluating asthma control is a well-known Asthma Control Test (ACT). Common causes of insufficient asthma control include poor adherence to treatment and non-compliance of the patient with the dosing regimen. Correct inhalation technique significantly contributes to better adherence to treatment. Ellipta is a multi-dose powder inhaler with dose counter and indication of remaining dose number. Actuation of Ellipta inhaler requires only one movement. Inhaled glucocorticosteroids (ICS) and long-acting β_2 -agonists (LABA) are the key agents in the maintenance pharmacological therapy of asthma. A novel vilanterol/fluticasone furoate (VI/FF) combination is a highly effective combination for maintenance treatment of moderate to severe asthma with 24-hour effect providing once-daily dosing. The Salford study demonstrated advantages of VI/FF combination over ICS monotherapy and other combination of ICS/LABA in real clinical practice in patients with asthma out of dependence of asthma severity or comorbidities.

Key words: bronchial asthma, asthma control, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists, vilanterol, fluticasone furoate, Ellipta.

For citation: Leshchenko I.V. Asthma control: actual problems and solutions in real clinical practice. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 346–352 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352

До настоящего времени бронхиальная астма (БА), как это ни тривиально звучит, остается одной из важнейших проблем не только пульмонологии, но и здравоохранения в целом. По данным зарубежных и отечественных исследований установлено, что достижение контроля над БА остается труднодостижимой целью. И до появления международного согласительного документа Глобальная инициатива по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*), и с выходом в свет ежегодных программ GINA и федеральных руководств по БА, достижение контроля над БА остается нерешенной проблемой. Первые критерии контроля над БА нашли отражение в работах *K. Rabe et al.* (1999), при этом показано, что только 5,1 взрослых пациентов соответствовали критериям контролируемой БА [1]. Критерии контроля над БА закреплены в GINA (2006) и подтверждены в последующих ежегодных редакциях [2].

По результатам исследования *International Asthma Patients Insight Research (INSPIRE)*, проведенного в 11 странах, хороший контроль над БА установлен у 49 % из 3 415 обследованных врачами больных в возрасте не моложе 16 лет, у которых проводилась регулярная поддерживающая терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) или иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [3]. По данным клинико-эпидемиологических работ, проведенных во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, показано, что за 2006–2010 гг. уровень контроля среди больных БА ($n = 7\,922$) значимо не изменился и составил в среднем 46,5 % [4]. Цель – контроль над БА – по-прежнему не была достигнута (в разных странах контроля не достигают 39–58 % пациентов) (табл. 1).

Доля больных контролируемой БА в РФ существенно меньше и составляет ≤ 23 %, а среди больных тяжелой БА – только 10 % [9].

Таблица 1
Неконтролируемая бронхиальная астма
(наблюдательные исследования)
Table 1
Uncontrolled asthma (observational studies)

Страна	Число больных БА, n	Неконтролируемая БА, %
Франция [4]	746	48,4
Германия [4]	109 042	57,8
Испания [4]	1 316	41,5
Италия [4]	485	46,2
Великобритания [4]	1 600	46,1
Япония [5]	471	39,3
Канада [6]	893	53,0
США [7]	222 817	58,0
Европейские страны [8]*	8 000	45,0

Примечание: БА – бронхиальная астма; * – по результатам исследования *REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE)*, проведенного в 8 странах Европы, показано, что 45 % из 8 000 больных БА не достигают контроля над заболеванием, 44 % респондентов хотя бы 1 раз в течение года использовали системные глюкокортикостероиды в связи с обострением БА, 24 % обращались за неотложной помощью и 12 % были госпитализированы [8].

Notes. *, the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) trial conducted in 8 European countries showed that 45% of 8,000 patients with asthma did not achieve the control of the disease, 44% of respondents used systemic steroids for asthma exacerbation at least once a year, 24% visited an emergency department and 12% were hospitalized due to asthma exacerbation [8].

Проблема неконтролируемой БА остается на повестке дня, т. к. приводит к более частым обострениям, злоупотреблению короткодействующими бронходилататорами, дополнительному использованию системных ГКС и необходимости стационарного лечения. Короткодействующие бронходилататоры являются скоропомощными быстродействующими препаратами, частота применения которых является одним из критериев оценки контроля над БА [2]. Поскольку больные БА могут понимать термин «контроль над заболеванием» иначе, чем врач, необходимо объяснить им его значение для повышения мотивации корректного лечения [10]. Контроль над БА имеет 2 составляющие – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений заболевания. Симптомы БА, такие как свистящее дыхание, стеснение в груди, кашель, чувство нехватки воздуха, значительно отличаются по выраженности и частоте как в группе пациентов, так и у конкретного больного в разные периоды жизни. Низкий контроль над симптомами имеет сильную взаимосвязь с риском развития обострений БА [4], поэтому врач должен в первую очередь оценить уровень контроля над симптомами БА за последние 4 нед. [2, 11–13].

Несоблюдение режима лечения остается распространенным явлением в клинической практике [11]. В то время как эффективные профилактические препараты для лечения БА легко доступны, приверженность терапии является серьезной проблемой из-за убеждений пациентов относительно их болезни и лекарств. Одним из методов, повышающих приверженность лечению у больных БА, является внедрение программы для обмена текстовыми сообщениями, нацеленной на изменение мнения пациентов о болезнях и лекарствах [12]. В исследовании [12] принимали участие лица с БА ($n = 216$) в возрасте от 16 до 45 лет, оценка результатов проводилась через 6, 12, 18 нед., 6 и 9 мес. Установлено, что при использовании целевой программы текстовых сообщений (основная группа), включающей мнения о болезни и лекарствах, у пациентов увеличилась потребность в профилактических препаратах, укрепилась вера в долгосрочный прием и необходимость контроля над БА по сравнению с контрольной группой (во всех случаях – $p < 0,05$) [12]. У пациентов этой группы также значительно улучшилась приверженность лечению в течение периода наблюдения по сравнению с контрольной группой с относительным средним увеличением приверженности в течение периода наблюдения на 10 % ($p < 0,001$). Среди лиц, получающих > 80 % назначенных ингаляционных доз, 23,9 % составили больные контрольной группы vs 37,7 % – основной ($p < 0,05$) [12]. По мнению экспертов GINA, одним из наиболее существенных факторов, оказывающих влияние на контроль над БА, является нарушение правильной техники ингаляции, отмечаемое в 80 % случаев [2]. В этом отношении одним из наиболее привлекательных ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов является порошковый ингалятор Эллипта – один из немногих многодозовых ингаляторов из

представленных на российском фармакологическом рынке, снабженный счетчиком доз с индикатором числа оставшихся доз, при использовании которого предусмотрена активация дозы за 1 движение [13]. При этом минимальная скорость потока для эффективной ингаляции сравнительно небольшая – > 30 л / мин и практически выполняема больными, независимо от выраженности бронхообструктивно-го синдрома [13].

Причины отсутствия контроля над бронхиальной астмой

Одним из основных инструментов для оценки контроля над БА является широкоизвестный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ), включающий 5-балльную оценку 5 вопросов, характеризующих симптомы БА за последние 4 нед. [14]. Максимальное число баллов – 25 – свидетельствует о полном контроле над БА, 20–24 балла – о частичном контроле, 16–19 баллов – о неконтролируемой БА, 5–15 баллов – об очень плохом контроле [14]. Экспертами GINA наряду с АСТ рекомендуется одновременно проводить оценку контроля над БА за последние 4 нед. в зависимости от частоты симптомов БА и потребности в средствах для их купирования в дневные и ночные часы, ночных пробуждений и ограничения активности из-за симптомов БА [2].

Опрос с использованием балльной оценки симптомов по опросникам АСТ и *Asthma Control Questionnaire* (АСQ) является более чувствительным при оценке изменения уровня контроля над симптомами БА [15, 16]. Опросник АСТ имеет прогностическое значение, с его помощью можно достоверно определить вероятность обострений БА. Установлено, что результаты опросника АСТ достоверно коррелируют с частотой обострений БА ($p < 0,0001$) и обращений за неотложной медицинской помощью ($p < 0,0001$) в течение 6 мес., а сумма баллов по АСТ < 20 уже через 3 мес. коррелирует с необходимостью увеличения объема противоастматической терапии [17].

Комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов – основа базисной терапии бронхиальной астмы

Основная роль в базисной медикаментозной терапии принадлежит иГКС и ДДБА. Комбинированные препараты иГКС и ДДБА назначаются больным БА в соответствии с необходимой суточной дозой иГКС для достижения контролируемого течения заболевания. Комбинированные ингаляционные препараты, зарегистрированные в РФ для базисной терапии БА, представлены в табл. 2.

К новейшим ингаляционным фиксированным комбинациям иГКС / ДДБА принадлежит комбинация

Таблица 2
Некоторые фиксированные комбинированные ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы средней и тяжелой степени (ступени III, IV, V)

Table 2
Some fixed inhaled combinations for treatment of moderate to severe asthma (steps 3, 4, and 5)

Дозы	Лекарственное средство (ингаляционное устройство)						
	вилантерол / флутиказона фуруат (Эллипта)	салметерол / флутиказона пропионат (ДАИ)	салметерол / флутиказона пропионат (Мультидиск)	формотерол / беклометазона дипропионат (ЭМД ДАИ)	формотерол / мометазона фуруат (ДАИ)	формотерол + будесонид, (Аэролайзер)*	формотерол / будесонид, (Турбухалер)
Комбинированные препараты для лечения БА средней тяжести (ступень III)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 92	25 / 125	50 / 100	6 / 100	5 / 100	12 + 200	4,5 / 160
Разовая доза, мкг	22 / 92	25 / 125	50 / 100	6 / 100	5 / 100	12 + 200	4,5 / 160
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 92	50 / 250	100 / 200	12 / 200	10 / 200	24 + 400	9,0 / 320
Комбинированные препараты для лечения БА тяжелой степени (ступень IV)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 92	25 / 250	50 / 250	6 / 100	5 / 200	12 + 400	4,5 / 160
Разовая доза, мкг	22 / 92	25 / 250	50 / 250	6 / 100	5 / 200	12 + 400	4,5 / 160
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 92	50 / 500	100 / 500	24 / 400	10 / 400	24 + 800	18 / 640
Комбинированные препараты для лечения БА тяжелой степени (ступень V)							
Ингаляционная доза, мкг	22 / 184	25 / 250	50 / 500	6 / 100	5 / 200	12 + 400	9 / 320
Разовая доза, мкг	22 / 184	25 / 250	50 / 500	6 / 100	5 / 200	12 + 400	9 / 320
Частота приема в сутки	1 доза 1 раз	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	2 дозы 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза	1 доза 2 раза
Суточная доза, мкг	22 / 184	100 / 1000	100 / 1 000	12 / 400	10 / 400	24 / 800	18 / 640

Примечание: ЭМД ДАИ – экстрамелкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор; * – раздельная комбинация.

Note. *, free combination.

ция вилантерол (ВИ) / флутиказона фураат (ФФ), одной из отличительных особенностей которого от других комбинированных иГКС / ДДБА является 24-часовое высокоэффективное действие, позволяющее применять препарат 1 раз в сутки. Далее будут рассмотрены характерные черты ФФ и ВИ, составляющие фиксированную комбинацию препарата.

ФФ является иГКС с улучшенными фармакологическими свойствами, обладает максимальной аффинностью и селективностью к ГКС-рецепторам, обеспечивая увеличение эффективности по сравнению с другими иГКС, выраженной продолжительностью действия (≤ 30 ч) и низкой системной биодоступностью, обеспечивая благоприятный профиль безопасности [18]. В свою очередь, ВИ – ДДБА с быстрым началом действия (через 5,8 мин), обладающий ультрадлительным высокоэффективным бронхолитическим действием (24 ч) благодаря более высокой селективности к β_2 -адренорецепторам по сравнению с формотеролом и индакатеролом и благоприятным профилем безопасности [19].

Истинная клиническая ценность и эффективность препарата могут быть продемонстрированы только по результатам контролируемого открытого клинического исследования, проведенного в условиях повседневной клинической практики. Известно, что результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в условиях повседневной клинической практики, рассматриваются с иной точки зрения по сравнению с традиционными РКИ, в которых принимают участие специально подобранные пациенты, склонные реагировать на лечение. В свою очередь, в РКИ в условиях повседневной клинической практики включаются больные широкой популяции, с реальными сопутствующими заболеваниями и образом жизни [20, 21]. Полученные данные могут заинтересовать не только исследователей и научных работников, но и практикующих врачей, как, например, РКИ, проведенное в условиях повседневной клинической практики, известное как Солфордское исследование легких у больных БА (*Salford Lung Study, SLS-Asthma*) [22].

SLS-Asthma позиционируется как первое в пульмонологии РКИ III фазы, дизайн которого воспроизводил реальную клиническую практику, целью которого являлось определение истинных потенциальных выгод от применения новых подходов к лечению в условиях максимально отражающих популяцию пациентов, репрезентативную для повседневной клинической практики [22].

В открытом проспективном в параллельных группах РКИ *SLS-Asthma*, проведенном в 74 клиниках Солфорда и Южного Манчестера, оценивался клинически значимый ответ комбинации ВИ / ФФ по сравнению с терапией иГКС или иГКС + ДДБА у больных БА в возрасте 18 лет и старше. Протокол исследования предусматривалось 52-недельное наблюдение со сбором информации об эффективности и безопасности терапии в режиме реального времени и оценкой конечных точек на 12-й, 24-й,

40-й неделях (пациенты опрашивались по телефону) и через 12 мес. терапии. При рандомизации все пациенты случайным образом были распределены на 2 группы – больные, получающие комбинацию ВИ / ФФ 22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в соответствии с оценкой тяжести БА и назначением врача общей практики (1-я группа), или лица, продолжающие использовать поддерживающую базисную терапию (2-я группа). В 1-й группе проводилось сравнение комбинации ВИ / ФФ с монотерапией иГКС, во 2-й – сравнение ВИ / ФФ и комбинации других иГКС / ДДБА 2 раза в день [22]. Все пациенты стратифицированы по данным АСТ (≥ 20 , 16–19 или ≤ 15 баллов), затем пациенты страт 16–19 и ≤ 15 баллов составили популяцию для первичного анализа эффективности, т. к. оказались неконтролируемыми. В обеих группах разрешалось назначать любые другие противоастматические препараты в дополнение или вместо текущей терапии, кроме комбинации ВИ / ФФ в группе терапии иГКС или иГКС + ДДБА.

Критериями первичной конечной точки эффективности являлись достижение по АСТ ≥ 20 баллов или повышение баллов по АСТ от исходного уровня на ≥ 3 через 24 нед. терапии. Данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по АСТ < 20 . В исследовании, опубликованном *M.Schatz et al.*, показано, что минимальным клинически значимым различием при изменении уровня контроля над БА по данным АСТ признан показатель 3 балла [23].

Для участия в исследовании *SLS-Asthma* отобраны пациенты с БА ($n = 4\,725$), из которых 4 233 рандомизированы для лечения комбинацией ВИ / ФФ ($n = 2\,114$) и терапии иГКС или иГКС + ДДБА ($n = 2\,119$). Общий исходный результат по АСТ < 20 баллов отмечен у 3 026 (71 %) больных. Распределение больных БА в зависимости от объема терапии представлено в табл. 3.

Неконтролируемая БА установлена в 71 % случаев; комбинацию ВИ / ФФ получали 65 %, другие иГКС / ДДБА – 64 % больных. У 90 % пациентов регистрировались дневные симптомы ≥ 2 раз за последнюю неделю, у 50 % – ночные симптомы. Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела и исходному показателю общего балла по АСТ.

Таблица 3
Распределение больных бронхиальной астмой в зависимости от объема и наименования терапии в исследовании SLS-Asthma; n (%)

Table 3
Distribution of patients with asthma according to amount of drugs and certain inhalers in SLS-Asthma trial; n (%)

Распределение больных	Объем и наименование терапии			
	ВИ / ФФ 22 / 92 мкг	ВИ / ФФ 22 / 184 мкг	иГКС	иГКС / ДДБА
	1 380 (65)	734 (35)	762 (36)	1 357 (64)

Примечание: ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Отличительной особенностью открытого перспективного РКИ *SLS-Asthma*, организованного в условиях реальной клинической практики, явилось включение в число участников лиц с различной сопутствующей патологией. Так, в группы больных, получающих комбинацию ВИ / ФФ и стандартную терапию, вошли активные курильщики (по 20 % в каждой группе), лица с ожирением (43 и 42 % соответственно), гипертонией (по 26 % в каждой группе), ишемической болезнью сердца (по 5 % в каждой группе) и сахарным диабетом (9 и 10 % соответственно).

Критериями исключения являлись только угрожающие для жизни астматические состояния, хроническая обструктивная болезнь легких или другое неконтролируемое / клинически значимое заболевание с неблагоприятным прогнозом.

Новые результаты *SLS-Asthma* опубликованы в августе 2018 г. в журнале «*Respiratory Medicine*» [24]. Из 4 233 рандомизированных больных исследование завершили 3 866 (91 %). Модификация терапии в ходе исследования отмечена в обеих группах. В группе ВИ / ФФ терапия изменялась у 463 (22 %) пациентов, из них 381 (18 %) больной переведен на поддерживающую терапию, а в группе терапии другими иГКС + ДДБА или иГКС модификация препаратов базисной терапии отмечена у 376 (18 %) и 3 (< 1 %) назначена комбинация ВИ / ФФ (отклонение от протокола).

В каждой из групп терапии определена доля больных, ответивших на лечение:

- достижением хорошего контроля над БА (АСТ ≥ 20 баллов);
- увеличением суммы баллов на АСТ ≥ 3 .

Кроме этого, оценено влияние каждого вида терапии на качество жизни (КЖ) и рабочую продуктивность. Для этой цели использовались следующие дополнительные валидизированные опросники:

- стандартизованный опросник для оценки КЖ больных БА (*The Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ [S]) [25, 26];
- опросник для оценки нарушения активности и рабочей продуктивности у больных БА (*Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire*, WPAI: *Asthma*) [27];
- Европейский опросник для оценки КЖ (*EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire*, EQ-5D-3L) [28].

Результаты Солфордского исследования

Достижение контроля над БА по АСТ [15]. Отдельная оценка каждого из вариантов ответа на лечение на 24-й неделе выполнялась в популяции для первичного анализа эффективности (больные с частично контролируемой или неконтролируемой БА). По результатам исследования показано, что доля больных, достигших порогового значения суммы баллов АСТ > 20 (хороший контроль), составила 51 % в группе ВИ / ФФ и 36 % – в группе терапии другими иГКС + ДДБА или иГКС. Доля больных с увеличе-

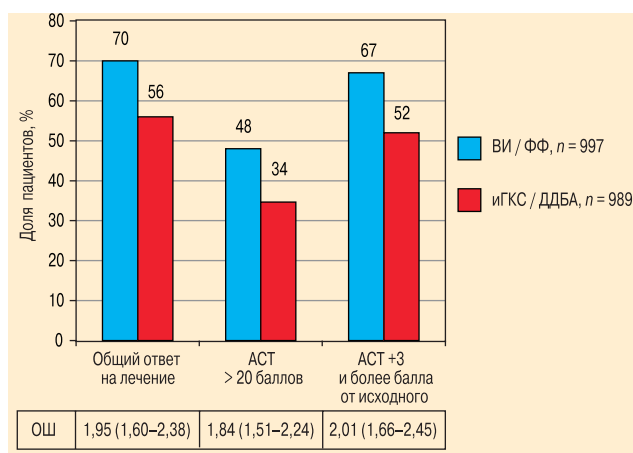


Рис. 1. Общий ответ на терапию по результатам АСТ и отдельные варианты ответа – сравнение комбинации вилантерол / флутиказона фуоат с другими комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов 2 раза в сутки [28]

Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фуоат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ОШ – скорректированное отношение шансов; в скобках – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 1. General response to the treatment according to ACT test and particular types of response; a comparison between vilanterol/fluticasone furoate combination and other combinations of inhaled steroids/long-acting beta-2-agonists b.i.d. [28]

нием суммы баллов АСТ > 3 составила 68 и 52 % соответственно. При раздельном сравнении в подгруппах пациентов, получавших до включения в исследование иГКС и другие иГКС / ДДБА 2 раза в сутки, получены аналогичные результаты (рис. 1). Так, проведен анализ влияния ВИ / ФФ на симптомы БА и другие компоненты АСТ, в т. ч. одышку и пробуждения ночью или ранним утром из-за БА. В результате этого субанализа у получавших ВИ / ФФ отмечено увеличение суммы баллов по АСТ по всем областям по сравнению с лицами, продолжавшими терапию иГКС + ДДБА.

Вероятность улучшения контроля над БА на каждом визите в сравнении с предыдущим оценивалась в общей популяции пациентов. Примечательно, что у больных, у которых была начата терапия ВИ / ФФ, она была выше, чем в общей группе другими иГКС + ДДБА или иГКС терапии, а также в подгруппах иГКС и других иГКС / ДДБА. Полученные результаты не зависели от исходного уровня контроля над БА (хороший, частичный, отсутствие контроля). Напротив, у больных, у которых ранее проводимая терапия была продолжена, вероятность сохранения недостаточного контроля над заболеванием или его ухудшения была выше.

Оценка качества жизни по опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire* [25, 26]. Среднее изменение общей суммы баллов по данным опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), как и доля больных, ответивших на лечение увеличением суммы баллов AQLQ на $\geq 0,5$ от исходного значения, также были выше в группе получавших ВИ / ФФ по сравнению с терапией другими иГКС + ДДБА или иГКС. Данные, свидетельствующие о преимуществе комбинации ВИ / ФФ по всем доменам AQLQ (ограничение активности, симптомы, нарушения эмоциональной

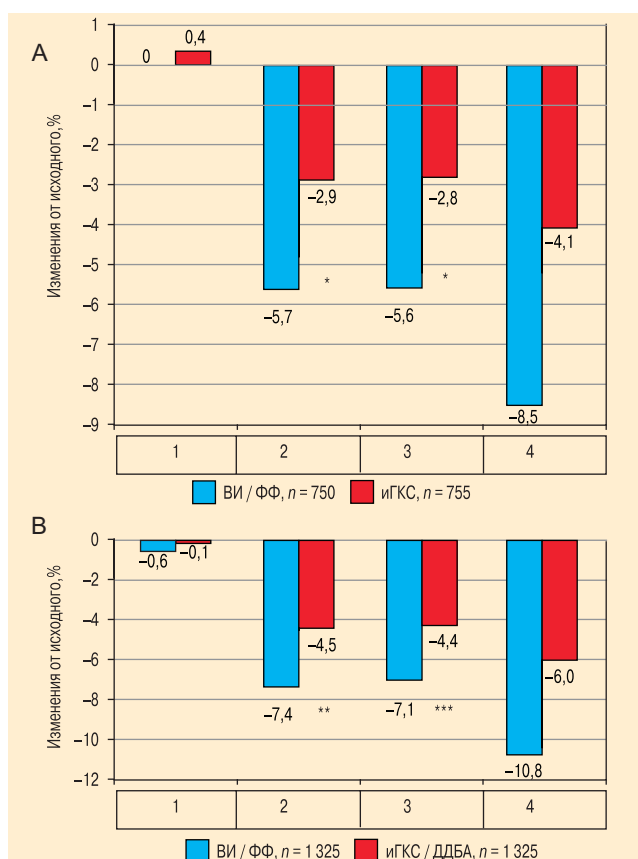


Рис. 2. Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* (WPAI: *Asthma*) на 52-й неделе: А – при сравнении комбинации вилантерол / флутиказона фуоат с ингаляционными глюкокортикостероидами, В – ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты 2 раза в сутки [28]

Примечание: ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фуоат; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; 1 – доля рабочего времени, пропущенного в связи с заболеванием, %; 2 – доля рабочего времени, в течение которого из-за заболевания была снижена производительность труда, %; 3 – общая доля рабочего времени, в течение которого работник не мог адекватно выполнять трудовые обязанности, %; 4 – доля времени, в течение которого была нарушена повседневная активность, %; * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,007$; *** – $p = 0,019$; приведены изменения показателей в ходе лечения, %.

Figure 2. Change in workplace productivity according to WPAI questionnaire at week 52: A, comparison between vilanterol/fluticasone furoate combination and inhaled steroids; B, inhaled steroids/long-acting beta-2-agonists b.i.d. [28]

Notes. 1, a part of time off-work due to the disease, %; 2, a part of work time with decreased workplace productivity due to the disease, %; 3, the total part of work time when an employee could not perform the work, %; 4, a part of time with decreased daily activity; * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,007$; *** – $p = 0,019$; change in parameters after the treatment compared to baseline, %.

сферы и влияние факторов внешнего окружения), получены как в общей популяции, так и по отдельности в подгруппах иГКС и других иГКС / ДДБА ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* [27]. Изменение рабочей продуктивности по опроснику *Work Productivity and Activity Impairment: Asthma Questionnaire* (WPAI: *Asthma*) в ходе лечения представлено на рис. 2.

К концу исследования у пациентов, получавших комбинацию ВИ / ФФ, производительность труда и бытовая активность восстанавливались в большей степени, чем при стандартной терапии в целом, а также при использовании иГКС и других иГКС / ДДБА по отдельности.

Изменение статуса здоровья по данным Европейского опросника для оценки КЖ (*EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire – EQ-5D-3L*) [28]. Изменение статуса здоровья по данным опросника *EQ-5D-3L* в ходе терапии свидетельствовало о более высокой эффективности комбинации ВИ / ФФ. Оценивалась доля больных, отметивших пункт «Отсутствие проблем» по каждому из модулей опросника. Статистически значимые различия в пользу комбинации ВИ / ФФ получены для таких доменов, как «Мобильность», «Повседневная активность» и «Боль / дискомфорт». По доменам «Способность к самообслуживанию» и «Тревожность / депрессия» различий между группами не отмечено. Разница в изменении общего среднего балла опросника оказалась статистически незначимой, однако динамика самочувствия по его визуальной аналоговой шкале (*EuroQol-Visual Analogue Scales – EQ-VAS*) через 52 нед. была лучше на фоне терапии ВИ / ФФ ($p = 0,007$). Разница для отдельных подгрупп терапии была сходной, но статистически значимой только для сравнения комбинации ВИ / ФФ с другими иГКС / ДДБА ($p = 0,024$).

Таким образом, по результатам Солфордского исследования (*SLS-Asthma*) показано, что перевод больных БА на терапию комбинацией ВИ / ФФ (Релвар® Эллипта®) обеспечивает более высокие результаты по сравнению с продолжением ранее проводимой терапии иГКС или другими иГКС / ДДБА. Положительные результаты получены не только в отношении достижения контроля над БА, применение указанной терапии достоверно способствует повышению КЖ, производительности труда и способности выполнять бытовые задачи. Особенности дизайна исследования *SLS-Asthma* (минимальное количество критериев исключения и минимальное вмешательство исследователей в работу лечащего врача) позволяют предположить, что преимущество Релвар® Эллипта® может быть реализовано в широкой популяции больных БА в реальной клинической практике.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- при терапии ВИ / ФФ стабильно улучшается КЖ и рабочая продуктивность у больных БА по сравнению с терапией другими иГКС + ДДБА или иГКС;
- вероятность улучшения контроля над БА на фоне терапии ВИ / ФФ оказалась выше, чем при проведении терапии другими иГКС + ДДБА и не зависела от исходного уровня контроля над БА;
- доказанные в условиях реальной клинической практики преимущества ВИ / ФФ отмечались при сравнении как с подгруппой получавших иГКС, так и иГКС / ДДБА 12-часового действия;
- согласно рекомендациям GINA (2018) и новой версии GINA (2019), низкие дозы иГКС в комбинации ВИ / ФФ 22 / 92 мкг рекомендуются

в качестве базисной терапии для достижения контроля над БА в объеме III и IV ступеней; высокие дозы ИГКС в комбинации ВИ / ФФ 22 / 184 мкг – при необходимости назначения базисной терапии в объеме IV–V ступеней [2, 29].

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Глаксو Смит Кляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO “GlaxoSmithKline Trading”, Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

- Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 802–807.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix_v1.3.pdf
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 9: 13. DOI: 10.1186/1471-2466-6-13.
- Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
- Iwanaga T., Kumar, M., Goren, A. et al. Cross sectional patient – reported survey on asthma control and associated burdens in Japanese patients with asthma in 2013. *Ther. Res.* 2015; 36 (3): 235–246.
- FitzGerald J.M., Boulet L.P., McIvor R.A. et al. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Can. Respir. J.* 2006; 13 (5): 253–259. DOI: 10.1155/2006/753083.
- Mintz M., Gilsenan A.W., Bui C.L. et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (10): 2523–2531. DOI: 10.1185/03007990903218655.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care. Respir. Med.* 2014; 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93. / Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [A control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
- Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons of poor control. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1681–1693. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.08.003.
- Nose M., Barbui C., Gray R., Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 2003; 183 (3):197–206. DOI: 10.1192/bjp.183.3.197.
- Petrie K.J., Perry K., Broadbent E., Weinman J. A text message programme designed to modify patients' illness and treatment beliefs improves self-reported adherence to asthma preventer medication. *Br. J. Health Psychol.* 2012; 17 (1): 74–84. DOI: 10.1111/j.2044-8287.2011.02033.x.
- Grant A.C., Walker R., Hamilton M., Garrill K. The ELLIP-TA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 474–485. DOI: 10.1089/jamp.2015.1223.
- Asthma Control Test. Available at: <http://www.asthma.com/additional-resources/asthma-control-test.html>
- Thomas M., Kay S., Pike J. et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (1): 41–49. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00010.
- O'Byrne P.M., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (2): 269–276. DOI: 10.1183/09031936.00124009.
- Ko F.W., Hui D.S., Leung T.F. et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology.* 2012; 17 (2): 370–378. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02105.x.
- Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir. Res.* 2007; 8: 54–62. DOI: 10.1186/1465-9921-8-54.
- Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 344 (1): 218–230. DOI: 10.1124/jpet.112.198481.
- New J.P., Bakerly N.D., Leather D., Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax.* 2014; 69 (12): 1152–1154. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205259.
- Vestbo J., Leather D., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate–vilanterol for COPD in clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (13): 1253–1260. DOI: 10.1056/NEJMoa1608033.
- Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open label, parallel group, and randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 390 (10109): 2247–2255. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.
- Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 549–556. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.011.
- Svedater H., Jones R., Bosanquet N. 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. DOI: DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.003.
- Marks G.B., Dunn S.M., Woolcock A.J. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46 (10): 1103–1111.
- Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999; 115 (5): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265.
- Reilly M.C., Zbrozek A.S., Dukes E.M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *PharmacoEconomics.* 1993; 4 (5): 353–365. DOI: 10.2165/00019053-199304050-00006.
- EQ-5D® Is a Standardized Instrument for as a Measure of Health Outcome. EQ-5D Instrument. EuroQol 5-Dimensions 3-Levels Questionnaire, EQ-5D-3L. Available at: <https://euroqol.org/>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <http://www.ginasthma.org/>

Поступила 14.05.19
Received May 14, 2019