

Солфордское исследование – путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике (обзор клинического исследования)

В.Н.Варгина, Е.Н.Барabanова

ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Информация об авторах

Варгина Виктория Николаевна – к. м. н., медицинский менеджер респираторного направления ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: victoria.n.vargina@gsk.com

Барabanова Екатерина Николаевна – к. м. н., менеджер по научно-медицинским коммуникациям ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Резюме

Солфордское исследование легких в области с бронхиальной астмы (БА) (*Salford Lung Study – Asthma*, SLS-Астма) является первым проспективным рандомизированным контролируемым клиническим исследованием, которое проводилось в условиях и в популяции, максимально соответствующих реальной клинической практике. Выявлено, что в крупной разнородной популяции больных БА лечебная комбинация вилантерола и флутиказона фуората (ВИ / ФФ) 22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта обеспечивало лучший контроль над заболеванием по сравнению со стандартной терапией, назначаемой и изменяемой по усмотрению врача. Уровень контроля над БА в группе ВИ / ФФ стабильно поддерживался на протяжении 12 мес., при этом изменения риска развития серьезных нежелательных явлений не выявлено. Результаты не зависели от терапии, которую исходно получали больные (ингаляционные глюкокортикостероиды или их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами), а также от статуса курения и количества обострений БА за прошедший год.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол, флутиказона фуорат, Эллипта.

Для цитирования: Варгина В.Н., Барabanова Е.Н. Солфордское исследование – путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике (обзор клинического исследования). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 672–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-672-678

The Salford Lung Study as a way to improve asthma control in real clinical practice (a review)

Victoria N. Vargina, Ekaterina N. Barabanova

GlaxoSmithKline Trading: ul. Krylatskaya 17, build. 3, Moscow, 121614, Russia

Author Information

Victoria N. Vargina, Candidate of Medicine, Medical Affairs Manager, Respiratory Portfolio, CJSC GSK Trading Russia; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: victoria.n.vargina@gsk.com

Ekaterina N. Barabanova, Candidate of Medicine, Medical & Scientific Communications Manager, CJSC GSK Trading Russia; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Abstract

The Salford Lung Study in asthma (SLS-Asthma) is the first prospective, randomized, controlled clinical trial conducted in conditions and in population that were very close to real clinical practice. The study demonstrated that treatment of a large heterogeneous population of asthma patients using combination of vilanterol (VI) and fluticasone furoate (FF) (22/92 μg q.d. or 22/184 μg q.d.) via Ellipta dry powder inhaler provided better asthma control than usual maintenance therapy, continuously optimized by physician. The level of asthma control in VI/FF group was consistently maintained for 12 months with no identified change in risk of development of serious adverse events. Results were similar in patients receiving ICS or ICS/LABA combinations and did not depend on smoking status or number of exacerbations over the previous year.

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

For citation: Vargina V.N., Barabanova E.N. The Salford Lung Study is a way to improve asthma control in real clinical practice (a review). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 672–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-672-678

В выборе лечения бронхиальной астмы (БА) основным ориентиром является достижение контроля над заболеванием и предупреждение риска будущих неблагоприятных событий с использованием ступенчатого подхода, предложенного современными рекомендациями [1]. Доказательная база современных клинических рекомендаций формируется прежде все-

го по результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ), в которых предусмотрены строгие критерии отбора пациентов и распределение их случайным образом в группы активной терапии и контроля, что исключает влияние на результат любых возможных факторов, кроме исследуемого препарата [2].

Рекомендации, основанные на результатах нескольких крупных РКИ с хорошим дизайном или метаанализов, имеют самый высокий уровень доказательности (А) [1].

В то же время данные РКИ сложно распространить на всю популяцию пациентов в реальной практике, особенно когда речь идет о хронических заболеваниях. В первую очередь это связано с жесткими критериями отбора участников, которые требуются в соответствии с дизайном исследований. К. Herland *et al.* установлено, что при обследовании пациентов с БА ($n = 334$) только 5,4 % из них соответствовали таким критериям, как показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 50–85 %_{долж.}, обратимость $ОФВ_1$ в пробе с бронхолитическим препаратом > 12 % в течение последнего года, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и статус курения < 10 пачко-лет. Дополнительные критерии – наличие симптомов БА в период обследования и применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) – ограничили долю «подходящих» больных до 3,3 % [3]. Более того, во время вводного периода из участия в РКИ исключаются больные с низкой комплаентностью, а в дальнейшем соблюдение режима терапии и правильность использования ингалятора строго контролируется исследователями. В РКИ соблюдение режима лечения обычно достигает 97 % [4] и одинаково в сравниваемых группах терапии, в то время как в реальной практике приверженность ингаляционной терапии у больных с респираторной патологией составляет в лучшем случае 50 % [5].

РКИ не позволяют оценить различия в исходах, связанных с особенностями препаратов, которые могут повлиять на готовность пациентов следовать рекомендациям врача: кратность и режим приема, технические особенности ингалятора и т. п. Строгие требования РКИ мешают всесторонней оценке не только эффективности, но и безопасности препарата в популяции пациентов, представленной в ежедневной врачебной практике.

Наблюдательные исследования, основанные на анализе медицинской документации, нередко называются исследованиями реальной клинической практики. В отличие от РКИ, в них может быть включена сколь угодно широкая популяция пациентов, однако отсутствие рандомизации порождает неустраняемые систематические ошибки, связанные, прежде всего, с формированием выборки [2]. Группы больных в наблюдательных исследованиях обычно сопоставлены по большому числу признаков, однако исследователи никогда не могут быть уверены, что предусмотрели все возможные факторы, влияющие на результат. Еще одним источником ошибок может быть неполнота данных, содержащихся в медицинских документах. Разработан ряд статистических методов, при помощи которых в наблюдательных исследованиях риск систематических ошибок снижается, но не исключается полностью. В руководствах по лечению

БА рекомендации, основанные только на наблюдательных исследованиях, имеют низкий уровень доказательности (С) [1].

В 2012 г. Международным обществом фармако-экономических исследований и оценки исходов (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*) была отмечена потребность в сравнительных исследованиях, которые позволили бы оценить эффективность нового метода лечения в условиях реальной практики, но при этом были бы лишены недостатков ретроспективных нерандомизированных исследований [6]. Рабочей группой ISPOR была предложена концепция прагматических клинических исследований в виде рандомизированных проспективных исследований, когда все решения после распределения пациента в одну из групп терапии принимает его лечащий врач по своему усмотрению. Такие исследования позволяют наиболее полно оценить преимущества и риски метода лечения в реалистичных условиях и дополняют результаты РКИ.

Солфордское исследование легких в области бронхиальной астмы (*Salford Lung Study – Asthma*)

Дизайн

Солфордское исследование легких в области БА (*Salford Lung Study – Asthma (SLS-Астма)*, HZA115150) стало первым проспективным РКИ III фазы с открытым дизайном, которое проводилось в условиях, максимально соответствующих реальной клинической практике [7].

Исследование нацелено на определение оптимального выбора лечения БА путем получения данных об эффективности и безопасности комбинации вилантерола и флутиказона фуората (ВИ / ФФ) в дозах 22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг 1 раз в день соответственно в сравнении со стандартной поддерживающей терапией, используемой в клинической практике.

Уникальное исследование SLS-Астма, начатое еще до регистрации препарата, стало возможным в связи с наличием в регионе, где проводилось исследование, ряда особенностей. Город Солфорд (Великобритания) характеризуется относительно стабильной популяцией. Интегрированная в 2001 г. в систему медицинской помощи электронно-информационная сеть аккумулирует в режиме реального времени широкий спектр данных из центров первичной, специализированной медицинской помощи и аптек. В последние годы система модернизирована и основана на специализированном программном обеспечении, разработанном *NorthWest E-Health Ltd (NWEH)**. Адаптированная для клинических исследований платформа обеспечивает более эффективный сбор, анализ данных и тщательный мониторинг безопасности в постоянном режиме без дополнительного вмешательства исследователей в повседневную жизнь пациентов и медицинскую практику. В апреле 2017 г. за разработку данной про-

* <http://www.nweh.org.uk/>

граммы NWEH в рамках *Best Annual Clinical and Research Excellence Awards* была признана победителем в категории технологий, ориентированных на пациентов (*Patient-Focused Technological Development category*).

Исследование SLS-Астма стало ярким примером новаторского сотрудничества компании GSK с Национальным институтом исследований в области здравоохранения, лечебными учреждениями, фармацевтическими комитетами и всей региональной системой здравоохранения при постоянной консультационной поддержке Управления по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Соединенного Королевства (MHPR) и Национального института здравоохранения и совершенствования медицинского обслуживания (NICE).

В исследовании SLS-Астма принимали участие врачи общей практики, медицинские сестры, фармацевты городских аптечных сетей, которые прошли обучение методике проведения клинических исследований и принципам надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP) и Хельсинской декларации (2008). Для врачей были проведены также курсы профессионального усовершенствования по лечению больных БА и использованию устройств доставки ингаляционных препаратов.

Набор пациентов в исследование начался 12.11.12, а последний визит состоялся 16.12.16. В популяцию исследования были включены все подходящие пациенты с БА из 74 центров первичной медико-санитарной помощи в Солфорде и Южном Манчестере (Великобритания), которые были идентифицированы в электронной базе данных и приглашены для участия в исследовании их врачами общей практики. В исследовании могли принять участие все лица не моложе 18 лет с установленным диагнозом БА, проживавшие в Солфорде и Южном Манчестере, получавшие постоянную поддерживающую терапию иГКС или их комбинациями с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были минимальными – недавний эпизод жизнеугрожающего обострения БА, диагноз хронической обструктивной болезни легких и тяжелые сопутствующие заболевания, опасные для жизни пациента.

Протоколом исследования предусматривалось 52-недельное наблюдение со сбором информации об эффективности и безопасности терапии и оценкой конечных точек на 12-й, 24-й, 40-й неделях и через 12 мес. терапии.

На визите рандомизации пациенты случайным образом распределялись в одну из двух групп. В 1-й группе назначалась терапия исследуемой комбинацией ВИ / ФФ (22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта), во 2-й продолжалось использование стандартной поддерживающей терапии (монотерапия иГКС или иГКС / ДДБА 2 раза в день). Врачи могли модифицировать терапию в соответствии с результатами оценки конт-

роля над БА и своим клиническим опытом. Решалось увеличение, уменьшение объема и добавление другой терапии, а также перевод больных с ВИ / ФФ на стандартную терапию, но не наоборот.

Пациентам обеих групп предоставлялись бесплатные рецепты на исследуемые препараты, которые они получали в местных аптеках. Данные о рецептах были зафиксированы в электронных историях болезни.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой исследования SLS-Астма являлась доля пациентов, ответивших на лечение на 24-й неделе. Ответом на лечение считалось значительное улучшение контроля над БА: сумма баллов, набранная по Тесту по контролю над БА (*Asthma Control Test* (ACT)) > 20, или увеличение суммы баллов от исходного уровня на ≥ 3 . Данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по ACT < 20 (популяция для первичного анализа эффективности).

Выбор ACT в качестве показателя первичной конечной точки в исследовании SLS-Астма был связан с необходимостью оценить уровень контроля над БА при минимальном вмешательстве в повседневную жизнь пациента. В традиционных РКИ больные регулярно приглашаются для осмотра, проведения спирометрии, забора материала для анализов и контроля приверженности терапии, однако это не соответствует той системе отношений, которая обычно складывается между пациентом и его лечащим врачом. Строгие требования протокола РКИ приводят к тому, что в них участвуют избранные центры, где больные наблюдаются высококвалифицированными специалистами. Таким образом, РКИ позволяют объективно оценить эффективность лекарственного препарата в специально отобранной популяции, исключая потенциальное влияние на результат личностных особенностей пациента и возможных недостатков системы оказания медицинской помощи. В то же время в повседневной практике влияние этих факторов может быть существенным, и его нельзя не принимать во внимание при поиске новых подходов к терапии.

ACT использовался во многих клинических исследованиях как инструмент, позволявший изучить изменение контроля над БА на фоне терапии в больших группах больных. ACT с высокой достоверностью позволяет выявлять недостаточно контролируруемую БА [8] и особенно полезен для оценки состояния больного в динамике. Минимальным клинически значимым различием при изменении уровня контроля над БА по данным ACT признан показатель 3 балла [9].

Исходные данные ACT достоверно коррелируют с частотой обострений БА ($p < 0,0001$) и обращений за неотложной медицинской помощью ($p < 0,0001$) в течение 6 мес. [10]. Сумма баллов по ACT < 20 через 3 мес. имеет более высокую корреляцию с необходимостью увеличения объема противоастматической терапии по мнению лечащего врача, чем

показатели спирометрии и концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе [10].

В ряде исследований подтверждена высокая корректность АСТ в особых популяциях больных БА – у курящих [11], беременных женщин [12], а также при заполнении вопросника по почте [13], через интернет [14] или по телефону [15]. АСТ – удобный опросник для оценки контроля над БА в клинической практике, переведенный более чем на 80 языков.

В исследовании SLS-Астма сбор информации при личном контакте больных с исследователями проводился только дважды: в начале и конце 52-недельного периода. В промежуточные точки времени (12, 24 и 40 нед.) больные отвечали на вопросы АСТ по телефону. Такой подход дал возможность максимально воспроизвести условия реального взаимодействия врача и пациента.

Пациенты также были опрошены о длительности течения БА, сопутствующих заболеваниях и применяемых препаратах, статусе курения, оценивались качество жизни и уровень профессиональной активности. В обеих группах больные обучались использованию ингаляторов.

Мониторинг безопасности проводился в режиме реального времени с использованием электронной базы здравоохранения NWHEN и по телефону каждые 3 мес. Учитывались все нежелательные явления, а также серьезные нежелательные явления (СНЯ), представляющие особый интерес при применении иГКС / ДДБА (пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, уровень глюкозы в периферической крови и т. п.).

Популяция пациентов

Для участия в исследовании SLS-Астма были отобраны 4 725 пациентов с БА, из которых 4 233 были рандомизированы для начала лечения комбинацией ВИ / ФФ ($n = 2 114$) и в группу стандартной терапии ($n = 2 119$). Общий исходный балл АСТ < 20 отмечался у 3 026 (71 %) больных, составивших популяцию для первичного анализа эффективности в группах ВИ / ФФ ($n = 1 512$) и стандартной терапии ($n = 1 514$).

После исходной оценки состояния пациентов, включая АСТ, 156 (7 %) из 2 119 больных группы стандартной терапии были переведены с монотерапии иГКС на иГКС / ДДБА. Впоследствии 1 357 (64 %) пациентов этой группы получали иГКС / ДДБА в качестве начальной поддерживающей терапии, 762 (36 %) – монотерапию иГКС. В группе ВИ / ФФ на начальном этапе 1 380 (65 %) больным из 2 114 назначался ВИ / ФФ 22 / 92 мкг 1 раз в день, 734 (35 %) – ВИ / ФФ 22 / 184 мкг 1 раз в день.

Исходные демографические и клинические данные участников исследования представлены в табл. 1.

Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела и исходному показателю общего балла АСТ. По результатам анализа исходных данных включенной в исследование популяции показаны ее существенные отличия от типичной для РКИ популяции больных БА.

В число участников исследования вошли активные курильщики, лица с ожирением и значимыми сопутствующими заболеваниями, в т. ч. гипертонией (558 (26 %) из 2 119 – в группе стандартной терапии, 540 (26 %) из 2 114 – в группе ВИ / ФФ), ишемической болезнью сердца (111 (5 %) и 110 (5 %) соответственно) и сахарным диабетом. У > 60 % пациентов обострений в течение последнего года не отмечалось, однако у 90 % наблюдались дневные симптомы ≥ 2 раз за последнюю неделю, у 50 % – ночные симптомы.

Результаты Солфордского исследования легких в области бронхиальной астмы

По результатам исследования SLS-Астма через 24 нед. в популяции первичного анализа эффективности число больных, ответивших на лечение комбинацией ВИ / ФФ, составило 977 (71 %), а число ответивших на стандартную терапию – 784 (56 %). Шансы улучшения контроля над БА в группе ВИ / ФФ были в 2 раза выше, чем в группе продолжавших лечение с помощью стандартного подхода (скорректированное отношение шансов (ОШ) – 2,00; 95%-ный до-

Таблица 1
Исходные демографические и клинические данные участников Солфордского исследования легких в области бронхиальной астмы; %
Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of SLS-Asthma participants; %

Исходные данные	Группа	
	стандартной терапии	ВИ / ФФ
	$n = 2 119$ (средний возраст 50 ± 17 лет)	$n = 2 114$ (средний возраст 50 ± 16 лет)
Доля женщин	59	59
ИМТ > 30 кг / м ²	43	42
Активные курильщики	20	20
Исходная сумма баллов по АСТ*:		
• ≥ 20	29	28
• 16–19	31	31
• ≤ 15	41	41
Длительность БА ≥ 5 лет	87	86
Дневные симптомы > 2 раз в последнюю неделю	91	90
Ночные симптомы в последнюю неделю	50	50
Количество обострений в течение последнего года:		
• 0	62	65
• 1	24	22
• > 1	14	12
Сопутствующие заболевания:		
• любые	38	38
• болезни сердца	8	9
• болезни сосудов	26	26
• сахарный диабет	9	10

Примечание: ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат; ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; * – общее количество превышает 100 % из-за округления до целых чисел.
Note. *, The total value exceeds 100 % due to rounding of data.

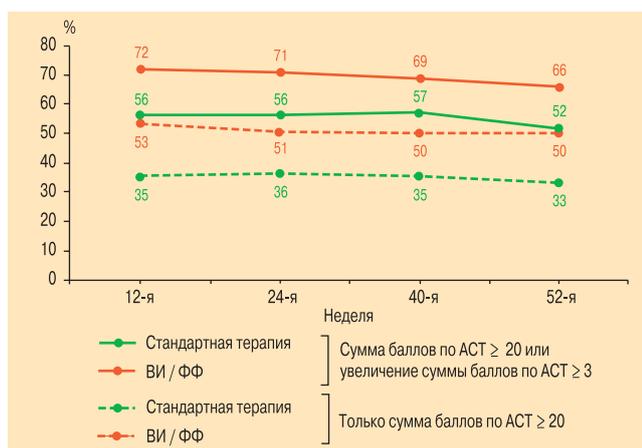


Рис. 1. Доля больных, достигших хорошего контроля над бронхиальной астмой (сумма баллов по АСТ ≥ 20) или клинически значимого улучшения (увеличение суммы баллов по АСТ ≥ 3) в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат; * – $p < 0,0001$ для всех сравнений групп ВИ / ФФ и стандартной терапии.

Figure 1. Proportion of patients achieving good asthma control (ACT ≥ 20) or with clinically significant improvement in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]

Note. *, $p < 0,0001$ for all comparisons between VI / FF group and the usual maintenance therapy group.

верительный интервал (ДИ) – 1,70–2,34; $p < 0,0001$). Сходные данные получены и в общей популяции пациентов, включенных в исследование: 1 437 (74 %) и 1 176 (60 %) соответственно (ОШ – 1,97; 95%-ный ДИ – 1,71–2,26; $p < 0,0001$). Достоверно лучшие результаты в группе ВИ / ФФ отмечены во все точки времени, в т. ч. при раздельном учете больных, достигших суммы баллов по АСТ > 20, и больных с клинически значимым улучшением (увеличение суммы баллов по АСТ ≥ 3) (рис. 1).

Увеличение доли пациентов, ответивших на лечение, отмечалось как в подгруппе больных, получавших до включения в исследование монотерапию иГКС, так и у лиц, получавших иГКС / ДДБА. Среди получавших иГКС число ответивших на лечение на 24-й неделе составило 324 (74 %) в группе ВИ / ФФ и 259 (57 %) – в группе стандартной терапии (ОШ – 2,13; 95%-ный ДИ – 1,60–2,83). Среди больных, ис-

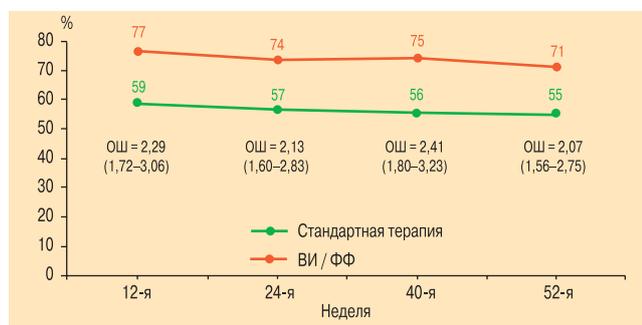


Рис. 2. Доля больных, ответивших на лечение, в подгруппе монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: ОШ – скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат.

Figure 2. Proportion of ICS monotherapy subgroup patients responded to treatment in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]

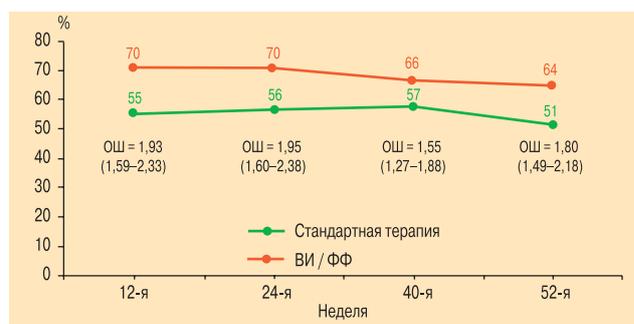


Рис. 3. Доля больных, ответивших на лечение, в подгруппе терапии иГКС / ДДБА в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: ОШ – скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат.

Figure 3. Proportion of ICS / LABA subgroup patients responded to treatment in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]

ходно получавших иГКС / ДДБА, на 24-й неделе ответили на лечение 637 (70 %) и 511 (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 (через 12, 24, 40 и 52 нед. исследования) (рис. 2, 3).

Лучший ответ на терапию в группе комбинации ВИ / ФФ сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ. Результат не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля над БА по данным АСТ, количества тяжелых обострений БА за последний год, предыдущей терапии. Лишь у больных с исходно слабо выраженными симптомами БА ДИ был широким и данные оказались недостоверными (рис. 4).

В популяции первичного анализа эффективности скорректированный средний балл по АСТ на 24-й неделе увеличился в группе ВИ / ФФ на 4,4 пункта, в группе стандартной терапии – на 2,8 (различия 1,6; 95%-ный ДИ – 1,3–2,0; $p < 0,0001$). Улучшение контроля в группе ВИ / ФФ превысило минимальное клинически значимое увеличение показателя АСТ (3 балла).

В группе пациентов, получивших ≥ 1 дозы исследуемого препарата, количество СНЯ составило 13 % в обеих группах. Не выявлено различий в частоте развития заранее определенных СНЯ особого интереса и времени до развития первой пневмонии (ОШ – 1,45; 95%-ный ДИ – 0,77–2,74; $p = 0,255$) (табл. 2). Частота пневмонии как критерия безопасности особого интереса у пациентов обеих групп оставалась невысокой.

Заключение

Таким образом, SLS-Астма – первое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности, проведенное в популяции пациентов, максимально приближенной к повседневной клинической практике. Выявлено, что в большой разнородной популяции больных БА при лечении комбинацией ВИ / ФФ (22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день) в порошковом ингаляторе Эллипта

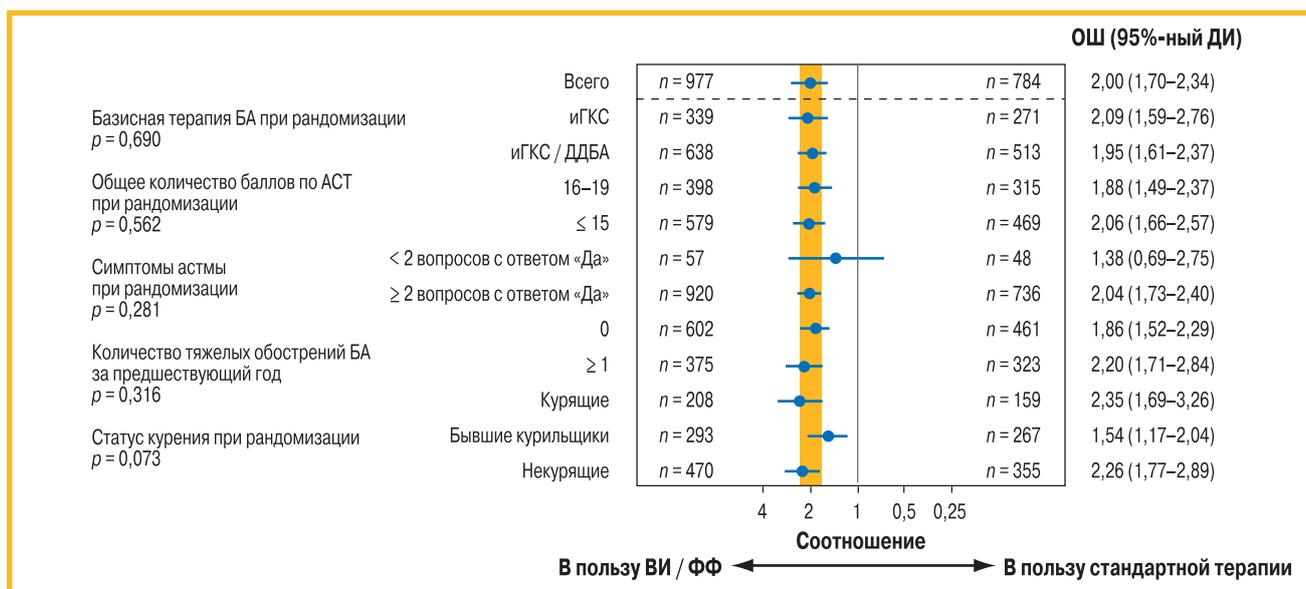


Рис. 4. Доля больных, ответивших на лечение (анализ по отдельным подгруппам) в популяции первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: ОШ – скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат.

Figure 4. Proportion of patients in various subgroups responded to treatment. Adopted from [7]

Таблица 2
Серьезные нежелательные явления на фоне проводимой терапии
Table 2
Serious adverse events of the treatment

СНЯ	Терапия	
	стандартная	ВИ / ФФ
Сердечно-сосудистые заболевания	69 (29,6)	42 (23,3)
БА и бронхоспазм	40 (17,2)	24 (13,3)
Пневмония	21 (8,4)	21 (10,7)
Инфекции нижних дыхательных путей, исключая пневмонию	8 (3,4)	7 (3,9)
Снижение минеральной плотности костей и связанные с ним переломы	52 (22,3)	35 (19,4)
Влияние на уровень глюкозы сыворотки крови	22 (9,4)	18 (10,0)
Гиперчувствительность	5 (2,1)	7 (3,9)
Влияние на уровень калия сыворотки крови	1 (0,4)	4 (2,2)
Стероид-ассоциированное поражение глаз	7 (3,0)	9 (5,0)
Адреналовая супрессия	1 (0,4)	0
Местные нежелательные явления стероидной терапии	0	1 (0,6)
Тремор	0	0

Примечание: СНЯ – серьезное нежелательное явление; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат; БА – бронхиальная астма; данные представлены для общей популяции, включая больных, которые не прошли рандомизацию ($n = 4\ 751$). Указано абсолютное количество событий и частота на 1 000 пациенто-лет (в скобках).

Note. The data are related to the total population including non-randomized patients ($n = 4751$). Absolute number of events (a rate per 1000 patients-years) is shown.

обеспечивался лучший контроль над заболеванием, чем на фоне стандартной терапии, назначаемой и изменяемой по усмотрению врача. Уровень контроля над БА в группе ВИ / ФФ стабильно поддерживался на протяжении 12 мес., при этом изменения

риска развития СНЯ не выявлено. Результаты были сходными у пациентов, получавших иГКС и иГКС / ДДБА, и не зависели от статуса курения и количества обострений за прошедший год.

Отмечено, что при некоторых ограничениях, связанных с открытым дизайном, исследование эффективности в реальной клинической практике позволяет выявить потенциальные преимущества, связанные с однократным режимом применения препарата и удобством ингалятора.

Результаты исследования SLS-Астма дополнили доказательную базу для комбинации ВИ / ФФ, ранее представленную данными РКИ. Согласно мнению экспертов, исследования эффективности в реальной клинической практике открывают новые возможности не только для оценки терапевтического действия и безопасности препаратов у больных разных категорий, но и для изучения индивидуальных особенностей терапии хронических заболеваний [16].

Благодарности
Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг».

Acknowledgements
This publication is supported by CJSC GSK Trading.

Конфликт интересов
Авторы обзора являются сотрудниками медицинского отдела ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия.

Conflict of interest
The authors are medical staff of CJSC GSK Trading, Russia.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. Available at: www.gin-asthma.com [Accessed 03 October, 2017].
2. Hannan E.L. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1 (3): 211–217. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.01.008.

3. Herland K., Akselsen J.P., Skjønberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 11–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.
4. Agusti A.A., de Teresa L., De Backer W. et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *J. Eur. Respir.* 2014; 43 (3): 763–772. DOI: 10.1183/09031936.00054213.
5. 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. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.001.
6. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F. et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health.* 2012; 15 (2): 217–230. DOI: 10.1016/j.jval.2011.12.010.
7. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; Published online September 10, 2017. Online supplement DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.
8. 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.
9. 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.
10. 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: 370–378. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02105.x.
11. Soler X., Holbrook J.T., Gerald L.B. et al. Validity of the Asthma Control Test Questionnaire among Smoking Asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017 [Epub. ahead of print].
12. de Araujo G.V., Leite D.F., Rizzo J.A., Sarinho E.S. Asthma in pregnancy: association between the Asthma Control Test and the Global Initiative for Asthma classification and comparisons with spirometry. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 203: 25–29.
13. Schatz M., Mosen D.M., Kosinki M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am. J. Manag. Care.* 2007; 13 (12): 661–667.
14. Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T. et al. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national web-based survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1454–1461.
15. Schatz M., Mosen D.M. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 336–343.
16. Gibson P. Effectiveness trials in asthma: time to SaLSA? *Lancet.* 2017. Published online September 10, 2017.

Поступила 17.10.17
Received October 17, 2017