

# Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

## Резюме

На основании новейших данных международной литературы в статье рассматриваются возможности применения фиксированных комбинаций длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов в достижении контроля над бронхиальной астмой (БА). По данным анализа результатов недавно завершенных рандомизированных клинических исследований IRIDIUM и ARGON представлены клинические преимущества применения фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фууроата с однократным режимом дозирования в терапии БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, обострения, длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 473–484. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484

# The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma

Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

## Abstract

Based on the latest new international literature data, the article considers the possibilities of fixed combinations of long-acting  $\beta_2$ -agonist, long-acting muscarinic antagonist and inhaled corticosteroids in achieving the control of bronchial asthma (BA). Clinical advantages for a fixed combination of indacaterol, glycopyrronium and mometasone furoate one dosing regimen in the therapy of BA are presented based on the results of recently completed randomized clinical trials IRIDIUM and ARGON.

**Key words:** bronchial asthma, control of bronchial asthma, exacerbations, long acting bronchodilators, inhaled corticosteroids.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R. The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 473–484 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484

В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются основой противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (БА). Согласно руководству Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* – GINA), для достижения

контроля над БА рекомендуется ступенчатое увеличение дозы иГКС [1]. Однако основное терапевтическое действие иГКС реализуется при использовании низких и средних доз, а увеличение дозы иГКС приносит лишь незначительное дополнительное клиническое преимущество, увеличивая риск

локальных и системных побочных эффектов [2]. При приеме фиксированных комбинаций длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА) и иГКС улучшается контроль над БА по сравнению с монотерапией иГКС, но даже максимальное увеличение дозы ГКС в составе комбинации салметерол (САЛ) / флутиказон пропионат (ФП) при терапии в течение 1 года не привело к достижению контроля над БА у 30 % пациентов в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) GOAL [3]. В реальной клинической практике достижение контроля еще более проблематично и не превышает 50 % в связи с частой недооценкой степени тяжести БА, неадекватной поддерживающей терапией, низкой приверженностью пациентов и неправильной ингаляционной техникой [4]. Так, по данным *R.Hansen et al.*, 45 % пациентов с БА не соблюдают назначенный режим терапии [5], до 80 % пациентов совершают ошибки при использовании ингаляторов [6]. При отсутствии контроля над БА на средних или высоких дозах ДДБА / иГКС в руководстве GINA (2020) предлагается несколько вариантов терапии – добавление тиотропия бромида (ТИО), антилейкотриеновых препаратов или же фенотипирование заболевания с дальнейшим назначением таргетных биологических препаратов. Что касается применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов, то следует принять во внимание официальное предупреждение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*Food and Drug Administration – FDA*, 2020) о высокой вероятности развития психических расстройств на их фоне\* [1]. При добавлении ТИО к ДДБА / иГКС в отдельном ингаляторе у пациентов с недостаточно эффективной поддерживающей терапией ДДБА / иГКС улучшается функция легких и снижается уровень средне-тяжелых / тяжелых обострений БА на 21 % [7].

Доказано, что ацетилхолин играет важную роль в патофизиологии БА не только за счет запуска бронхоконстрикции и секреции слизи через связывание с мускариновыми рецепторами дыхательных путей, но и через активацию ненейрональной холинергической системы [8, 9]. Дисфункция холинергической нервной системы при БА проявляется чрезмерной аномальной экспрессией М-холинорецепторов в гладкой мускулатуре, секреторных клетках бронхов и фибробластах [10]. М1- и М3-холинорецепторы представлены в т. ч. на клетках, формирующих воспалительный ответ при БА, – лимфоцитах, моноцитах, тучных клетках и макрофагах [8, 9]. При постоянной стимуляции клеток медиаторами воспаления развивается холинергический дисбаланс, усугубляющийся с утяжелением течения БА независимо от ее фенотипа. Повышенный холинергический тонус является одной из основных причин гиперреактивности бронхов, лежащей в основе острого бронхоспазма при воздействии триггеров [10]. При получении доклинических данных продемонстрирована

взаимосвязь холинергически опосредованной бронхоконстрикции и ремоделирования дыхательных путей [11]. Антихолинергические препараты, нивелируя эффекты ацетилхолина на различных уровнях дыхательных путей, обеспечивают бронхопротекцию и подавление воспаления через дополнительные механизмы действия, способствуя улучшению течения заболевания. Показано, что длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) достаточно безопасны и хорошо переносятся [7]. К сожалению, на практике при добавлении ДДАХП необходимо применять 2-й ингалятор, при использовании которого в ряде случаев требуется принципиально отличная ингаляционная техника, что может стать причиной снижения приверженности пациента терапии. В случае фенотипирования заболевания и назначения дорогостоящих таргетных биологических препаратов, выбор которых сегодня достаточно велик, требуется дополнительное обследование в специализированных медицинских центрах [1]. Существуют ли еще варианты оптимизации контроля над заболеванием и улучшения качества жизни (КЖ) пациентов с БА?

В 2020 г. впервые опубликованы результаты международных клинических исследований III фазы IRIDIUM и ARGON [12, 13] по применению у пациентов с БА фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС – индакатерола ацетата (ИНД) / гликопиррония бромида (ГЛИ) / мометазона фуората (МФ) с однократным дозированием, представляющие собой часть исследовательской программы PLATINUM. Индакатерола ацетат и гликопиррония бромид хорошо известны в клинической практике лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а МФ зарекомендовал себя в терапии БА как иГКС с высоким профилем эффективности и безопасности [14]. В качестве средства доставки фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ использовался Бризхалер® – однодозовый капсульный ингалятор с низкой резистентностью. МФ в составе фиксированной тройной комбинации изучался в средней и высокой дозе, что соответствует 80 или 160 мкг, дозирование ИНД 150 мкг и ГЛИ 50 мкг было постоянным. Если в руководстве GINA (2020) средние и высокие дозы МФ для взрослых при доставке с помощью дозированного порошкового ингалятора (Твистхалер®) соответствуют 200–400 и > 400 мкг [1], то в составе фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ за счет применения системы доставки Бризхалер® и синергизма двойной бронходилатации и иГКС удалось добиться повышения доли мелкодисперсных частиц и номинально снизить эквивалентную терапевтическую дозу ГКС, в т. ч. по сравнению с новой изучаемой фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС (ИНД / МФ), средняя доза которой содержит 160 мкг, а высокая – 320 мкг МФ [12, 13]. Сопоставимость доз МФ как монокомпонента при доставке через Твистхалер®

\* FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast; advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>

**Таблица**  
**Эквивалентность доз мометазона фууроата, мкг**  
**Table**  
**Equivalence of doses of mometasone furoate, µg**

МФ	МФ (Твистхалер®)	ИНД / МФ (Бризхалер®)	ИНД / ГЛИ / МФ (Бризхалер®)
Низкая	200	80	Не исследована
Средняя	400	160	80
Высокая	800	320	160

Примечание: МФ – мометазона фуурат; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний бромид.

или в составе фиксированных комбинаций с одним или двумя бронходилататорами с использованием ингалятора Бризхалер® представлена в таблице.

Оценка сравнительной эффективности и безопасности фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ проводилась в 3 направлениях:

- с одноименной фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС (ИНД / МФ) в средних и высоких дозах (в настоящее время эта комбинация не зарегистрирована в России);
- с фиксированной комбинацией салметерол (САЛ) / флутиказона пропионат (ФП) в высоких дозах 50 / 500 мкг 2 раза в день (как наиболее широко распространенной текущей практикой терапии тяжелой БА);
- со «свободной» тройной терапией 2 ингаляторами – САЛ / ФП в высоких дозах 50 / 500 мкг 2 раза в день + ТИО 5 мкг (Респимат®).

Далее подробно рассматриваются дизайн и результаты этих исследований с целью дальнейшего анализа результатов.

### Исследование IRIDIUM (NCT02571777)

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое III фазы исследование IRIDIUM продолжительностью 1 год были включены пациенты с БА ( $n = 3\,092$ ) из 415 исследовательских центров в 41 стране, из них 50 центров находятся в Российской Федерации. Исследование проводилось с декабря 2015 по январь 2019 г. [12].

Целью исследования IRIDIUM явилось сравнение эффективности и безопасности средней и высокой доз ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день с фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС – прежде всего со средней и высокой дозой ИНД / МФ 1 раз в день для оценки эффекта добавления ГЛИ, а также с высокими дозами САЛ / ФП 2 раза в день как устойчивой практикой терапии тяжелой неконтролируемой БА у взрослых (рис. 1). IRIDIUM является первым исследованием по оценке фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС с однократным приемом по сравнению с общепринятой стандартной терапией тяжелой БА высокими дозами САЛ / ФП.

В исследование вошли взрослые (18–75 лет) больные БА с сохраняющейся симптоматикой и обострениями, при которых потребовалось применение



Рис. 1. Дизайн исследования IRIDIUM

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуурат; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат.

Figure 1. IRIDIUM study design

системных ГКС в течение предыдущего года, несмотря на регулярную терапию средними или высокими дозами ДДБА / иГКС. Критерием включения явились снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) < 80 %<sub>долж.</sub> до применения бронходилататора, а также положительный бронходилатационный тест. Пациенты со значимой историей курения > 10 пачко-лет и сопутствующей ХОБЛ исключались.

Основной целью сравнения являлась демонстрация превосходства высоких и средних доз ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с соответствующими дозами ИНД / МФ в улучшении функции легких через 26 нед. терапии. Первичной конечной точкой для оценки стала динамика изменения минимального преддозового значения  $ОФВ_{1исх.}$ . Минимальное остаточное (пребронходилатационное) (“trough”) значение  $ОФВ_1$  представляет собой среднее 2 значений  $ОФВ_1$ , измеренных на исходе терапевтического действия препарата. Эти измерения проводятся, как правило, за 45 и 15 мин до очередной ингаляции. Показатель остаточного значения  $ОФВ_1$  является наиболее объективным отражением влияния лекарственного препарата на стабилизацию бронхиальной проходимости при хронических обструктивных заболеваниях и традиционно используется в клинических исследованиях. Кроме того, для изучения влияния терапии на функцию легких проведена оценка последозового  $ОФВ_1$  в течение 1 ч после ингаляции в различные моменты (через 5, 15, 30 и 60 мин) для сравнения быстроты начала и набора максимума бронходилатационного эффекта лекарственного препарата, проанализированы динамика утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, а также изменение функции легких на момент окончания наблю-

дения через 52 нед. лечения. Аналогичным образом проведено сравнение по этим же показателям функции дыхания между комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ и САЛ / ФП. Вторичной конечной точкой сопоставления эффективности стала сравнительная оценка ИНД / ГЛИ / МФ и одноименной двойной комбинацией ИНД / МФ по влиянию на контроль над БА по Опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ-7) на 26-й неделе терапии. Минимальное клинически значимое различие для АСQ-7 составляет 0,5 балла [1, 15].

Сравнительная оценка динамики АСQ-7 также проводилась для групп терапии ИНД / ГЛИ / МФ и САЛ / ФП на 26-й неделе, кроме того, изменение АСQ-7 оценивалось во всех группах терапии через 1 и 3 мес., а также по окончании наблюдения через 1 год лечения. Проанализирован ответ на терапию по числу пациентов, достигших клинически значимого изменения по шкале АСQ-7 в каждой из групп лечения, отдельно проведена общая суточная оценка симптомов, потребности в препаратах неотложной помощи и, что самое главное, определен уровень обострений БА через 1 год терапии.

Почти 90 % включенных пациентов завершили наблюдение. Средний возраст больных БА с достаточно продолжительной историей заболевания (> 18 лет) в исследовании IRIDIUM составил  $52,2 \pm 12,7$  года, возраст 18 % пациентов – не моложе 65 лет, женщин было несколько больше, чем мужчин, что отражает гендерные особенности распространения БА. Что касается истории обострений, то на момент включения в исследование у 80 % больных наблюдалось 1, у 20 % –  $\geq 2$  тяжелых обострений БА в течение предыдущих 12 мес. Исходное среднее значение по АСQ-7 составило 2,5 балла, средний

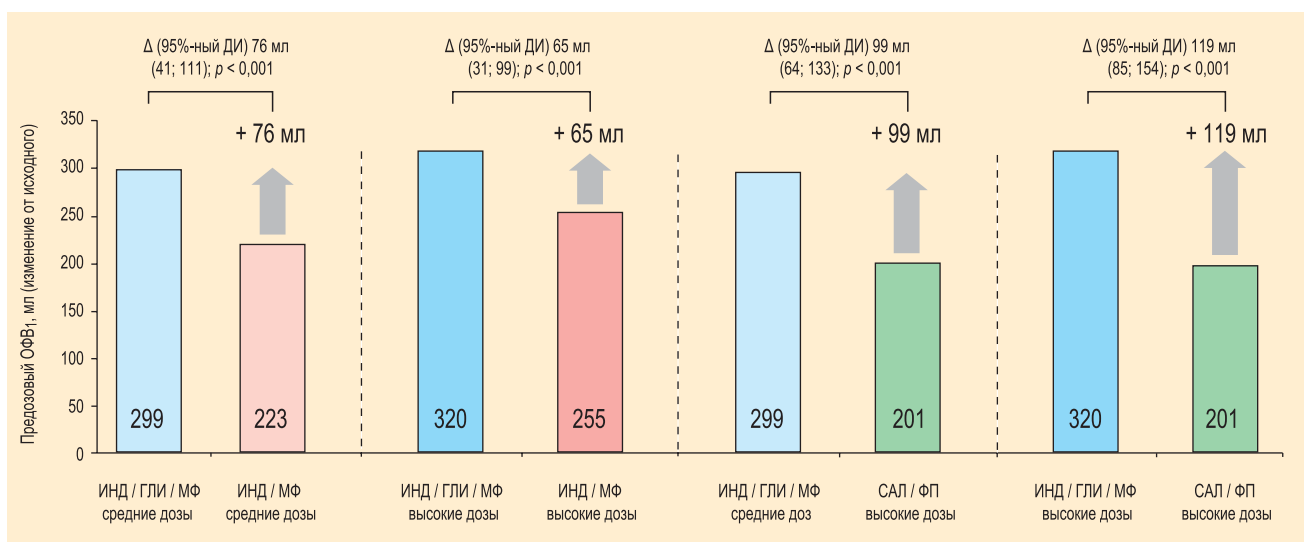


Рис. 2. Изменение преддозового объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходного значения на 26-й неделе лечения  
Примечание:  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазон фуроат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказон пропионат; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день;  $\Delta$  – разница в лечении.

Figure 2. Change in the pre-dose forced expiratory volume in 1 second from the initial value at the 26<sup>th</sup> week of treatment  
Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80  $\mu$ g) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160  $\mu$ g) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160  $\mu$ g) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320  $\mu$ g) once a day, or a high dose of salmeterol/fluticasone propionate (50, 500  $\mu$ g) 2 times a day;  $\Delta$ , the difference in treatment.

показатель  $ОФВ_1$  до применения бронходилататора – 55 %<sub>долж.</sub>, а по данным бронходилатационного теста – 28 % [12]. Таким образом, это были пациенты с тяжелым течением БА и отсутствием контроля, несмотря на терапию средними и высокими дозами ДДБА / иГКС, рекомендуемую руководством GINA (2020) в качестве предпочтительной в данной ситуации.

На 26-й неделе лечения ИНД / ГЛИ / МФ в средней и высокой дозах продемонстрировал достоверное превосходство в улучшении функции легких по изменению преддозового  $ОФВ_{1исх.}$  в сравнении с соответствующими дозами ИНД / МФ на 76 мл (95%-ный ДИ – 41–111;  $p < 0,001$ ) – для средних доз по МФ и на 65 мл (95%-ный ДИ – 31–99;  $p < 0,001$ ) – для высоких доз [12] (рис. 2). Первичная конечная точка исследования IRIDIUM была достигнута.

По сравнению со стандартной терапией БА тяжелого течения САЛ / ФП в высоких дозах при приеме ИНД / ГЛИ / МФ на 26-й неделе лечения также достоверно улучшился преддозовый показатель  $ОФВ_1$  на 99 мл (95%-ный ДИ – 64–133;  $p < 0,001$ ) при использовании средних доз МФ и на 119 мл (95%-ный ДИ – 85–154;  $p < 0,001$ ) – при применении высоких доз. Это превосходство сохранялось через 52 нед., а для высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ оно увеличивалось ( $\Delta ОФВ_1$  – 145 мл) по сравнению с САЛ / ФП (95%-ный ДИ – 111–180;  $p < 0,001$ ). Таким образом, при терапии ИНД / ГЛИ / МФ с однократным дозированием достигнуто клинически значимое достоверное улучшение функции легких по сравнению с традиционной практикой лечения тяжелой БА высокими дозами ДДБА / иГКС [12].

Важным фактором приверженности лечению является быстрое действие ингаляционного препарата. Продемонстрирован достоверный и клинически значимый прирост  $ОФВ_1$  более чем на 100 мл уже

через 5 мин после ингаляции ИНД / ГЛИ / МФ в 1-й день терапии не только от исходного значения, но и по сравнению с САЛ / ФП. В течение 1 ч после ингаляции наблюдалось максимальное увеличение  $ОФВ_1$  на 277 и 283 мл от исходного значения для средней и высокой дозы по МФ соответственно; улучшение  $ОФВ_1$  после ингаляции САЛ / ФП развивалось значительно медленнее и только в течение 1 ч достигло увеличения на 157 мл. По сравнению с фиксированными комбинациями ДДБА / иГКС при назначении фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшались показатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха.

У больных всех групп терапии продемонстрировано одинаково высокое и клинически значимое улучшение статуса контроля над БА по АСQ-7 по сравнению с исходным значением – динамика снижения среднего балла АСQ-7 приближалась к единице, что составило вдвое большее значение против минимального клинически значимого изменения (0,5 балла от исходного). Статистически значимой разницы в изменении по шкале АСQ-7 между группами терапии одноименными компонентами ИНД / ГЛИ / МФ и ИНД / МФ не отмечено, но при приеме обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшился контроль над БА по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах – разница в изменении общего балла по шкале АСQ-7 составила –0,084 ( $p = 0,038$ ) для средних доз ИНД / ГЛИ / МФ и –0,086 ( $p = 0,034$ ) – для высоких через 26 нед. (рис. 3). Достоверное превосходство ИНД / ГЛИ / МФ над САЛ / ФП в улучшении контроля над БА по АСQ-7 сохранялось через 1 год терапии.

Уже на 4-й неделе терапии высокой дозой ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с САЛ / ФП доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения контроля по АСQ-7, была на 24 % больше; преиму-

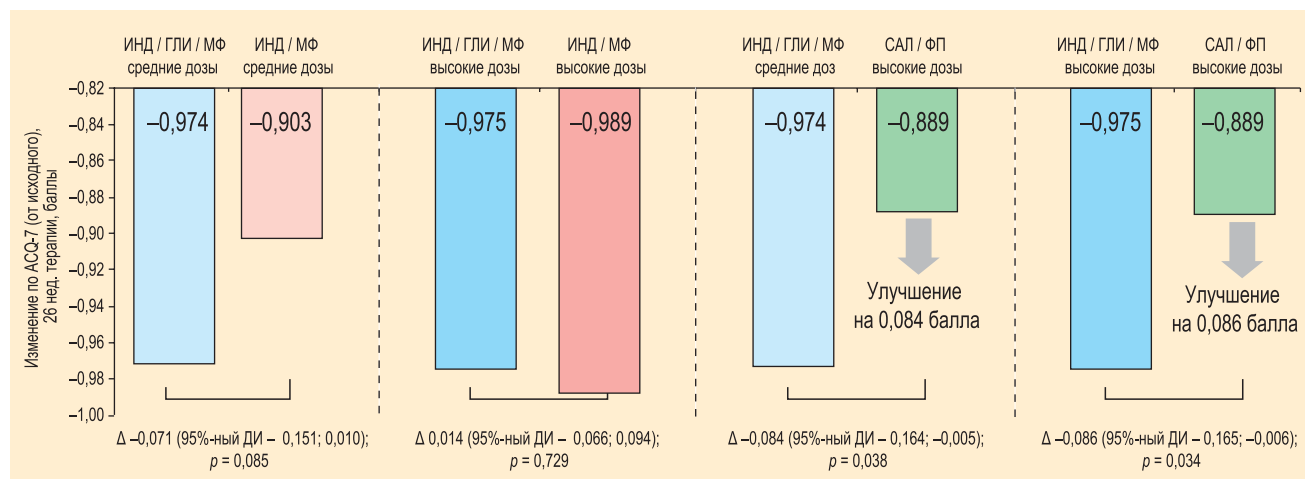


Рис. 3. Изменение от исходного значения оценки по во АСQ-7 на 26-й неделе лечения

Примечание: АСQ (Asthma Control Questionnaire) – Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ДИ – доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза ИНД / МФ (150, 320 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день; Δ – разница в лечении.

Figure 3. Change from baseline in ACQ-7 score at week 26 of treatment

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 μg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 μg) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160 μg) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320 μg) once a day, or a high dose of salmeterol/fluticasone propionate (50, 500 μg) 2 times a day; Δ, the difference in treatment.

щество ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах по сравнению с САЛ / ФП сохранялось на 12-й и 52-й неделях лечения. Во всех группах терапии показано сопоставимое снижение ежедневной потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и уменьшение выраженности симптомов БА.

Что касается обострений БА, то через 52 нед. приема высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно снизился уровень всех обострений по сравнению с высокими дозами ДДБА / иГКС – на 21 % по сравнению с ИНД / МФ (ОР – 0,79; 95%-ный ДИ – 0,66–0,96;  $p = 0,016$ ) и на 40 % – по сравнению с САЛ / ФП (ОР – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,50–0,72;  $p < 0,001$ ). При приеме высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ продемонстрирована тенденция к снижению уровня среднетяжелых / тяжелых обострений на 15 % (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,68–1,04;  $p = 0,120$ ) по сравнению с таковыми ИНД / МФ, и на 22 % – тяжелых обострений (ОР – 0,78; 95%-ный ДИ – 0,61–1,00;

$p = 0,050$ ), хотя эта разница не достигла статистической достоверности. При терапии средними дозами ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с высокими дозами САЛ / ФП достоверно снизился уровень среднетяжелых / тяжелых обострений на 19 % (ОР – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,66–0,99;  $p = 0,041$ ), а всех обострений – на 30 % (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,58–0,84;  $p < 0,001$ ), что было сопоставимо с высокими дозами ИНД / МФ (данные субанализа) по уровню как всех обострений, так и среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений (рис. 4) [12, 16].

Предполагается, что фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ со средней дозой иГКС имеет больший потенциал при улучшении контроля над БА по сравнению с высокими дозами ДДБА / иГКС. Продemonстрировано более выраженное преимущество высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ перед высокими дозами САЛ / ФП (снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений на 36 % (ОР – 0,64;

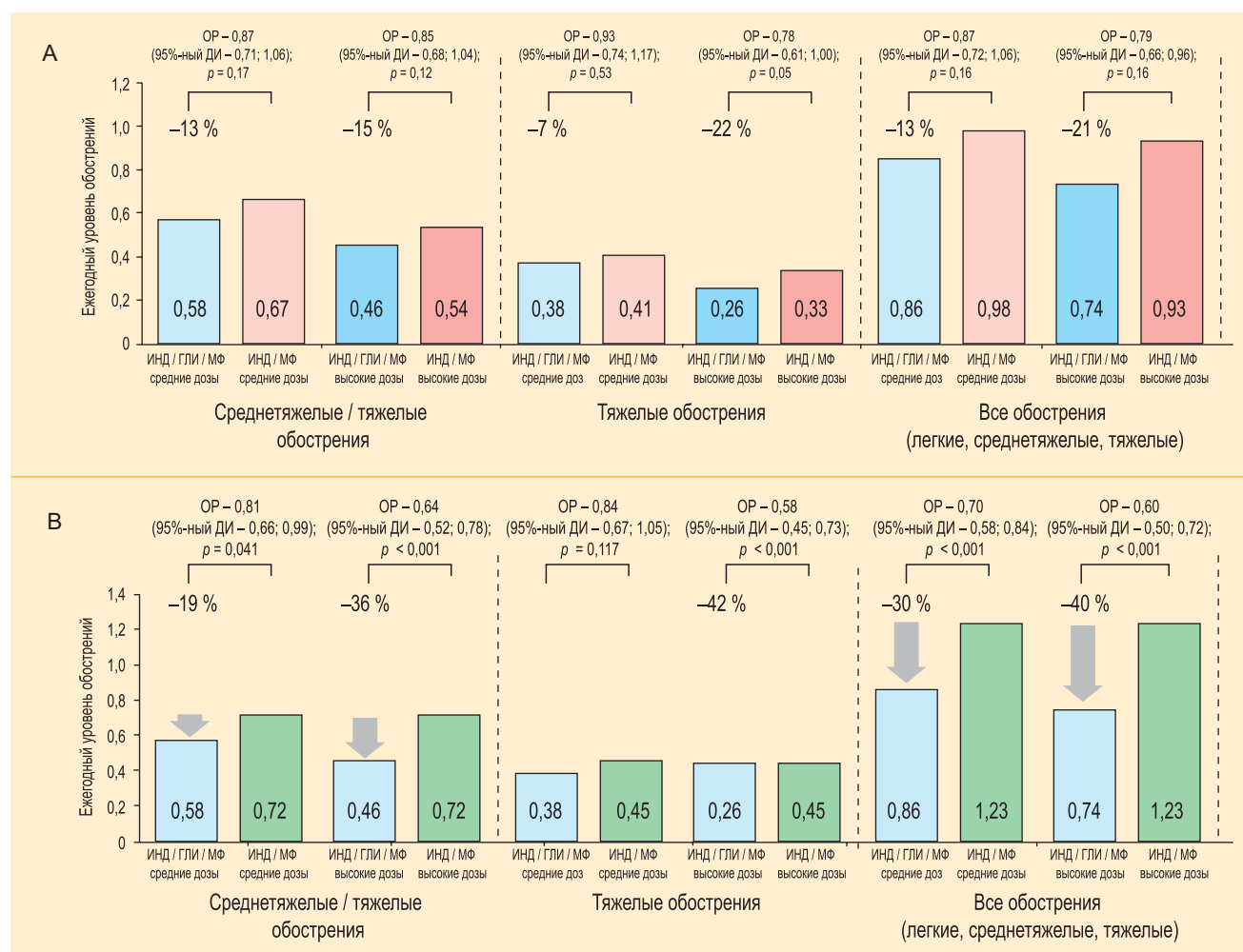


Рис. 4. Ежегодный уровень обострений бронхиальной астмы на 52-й неделе лечения комбинацией индакатерол / гликопирроний / мометазона фуоат по сравнению со следующими комбинациями: А – индакатерол / мометазона фуоат; В – салметерол / флутиказона пропионат

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуоат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день.

Figure 4. The annual level of exacerbations of bronchial asthma on week 52 of treatment with a combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared to the combination: A, indacaterol/mometasone furoate; B, salmeterol/fluticasone propionate

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80  $\mu\text{g}$ ) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160  $\mu\text{g}$ ) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160  $\mu\text{g}$ ) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320  $\mu\text{g}$ ) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high dose (50, 500  $\mu\text{g}$ ) 2 times a day.

95%-ный ДИ – 0,52–0,78), а тяжелых – на 42 % (ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,45–0,73;  $p < 0,001$  для всех сравнений) (см. рис. 4В) [12].

Таким образом, при ингаляционной терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах 1 раз в день по сравнению со стандартной терапией тяжелой БА САЛ / ФП в высоких дозах достоверно улучшается функция легких, снижается уровень обострений и улучшается контроль над заболеванием. Терапия ИНД / ГЛИ / МФ в средней дозе дает возможность предотвратить переход к высокодозированному лечению иГКС, при этом демонстрируется аналогичный или лучший контроль, а при приеме высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ еще больше улучшается функция легких, значимо снижается уровень обострений БА, что способствует достижению контроля по сравнению с высокодозным режимом ДДБА / иГКС. При однократном режиме дозирования улучшается приверженность лечению, о чем свидетельствуют данные проведенных ранее наблюдений [17], что дополнительно способствует достижению контроля над БА при применении ИНД / ГЛИ / МФ в реальной практике.

Фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС приобретают все большее значение в терапии БА, демонстрируя свое преимущество перед сложившимся традиционным применением ДДБА / иГКС. В 2019 г. опубликованы результаты сравнительных исследований эффективности тройной комбинации формотерол (ФОРМ) / гликопирроний (ГЛИ) / беклометазона дипропионат / (БДП) в дозированном мелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день с одноименной комбинацией ДДБА / иГКС (ФОРМ / БДП) [18]. Популяция пациентов с БА, включенных в исследования TRIMARAN и TRIGGER, была схожа с вошедшими в исследования по применению ИНД / ГЛИ / МФ – возраст не моложе 18 лет и отсутствие контроля на терапии средними или высокими дозами ДДБА / иГКС. Продемонстрированы статистически значимое улучшение функции легких по преддозовому ОФВ<sub>1</sub> при приеме ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП, а также достоверное снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений БА на 15 % (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99;  $p = 0,033$ ) при сравнении режимов терапии в средних дозах в исследовании TRIMARAN, но при этом отсутствие достижения статистической достоверности при сравнении высокодозных режимов в исследовании TRIGGER (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,75–1,03;  $p = 0,11$ ) [18]. По данным дополнительного общего субанализа результатов лечения ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП показано снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений БА на 14 % ( $p = 0,0083$ ), тяжелых ( $p = 0,0076$ ) – на 23 % [18].

Завершено исследование CAPTAIN (NCT02924688) терапии еще одной фиксированной тройной комбинацией – вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМ) / флутиказона фураат (ФФ) в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием для пациен-

тов с неконтролируемой БА. Полные результаты CAPTAIN еще не опубликованы, но на основании представленного на международном Европейском конгрессе аллергологов и иммунологов (2020) EAACI абстракта *I.Pavord et al.* можно сделать выводы о том, что у пациентов с тяжелой БА при двойной бронходилатации в комбинации ВИЛ / УМ / ФФ улучшается функция легких по сравнению с терапией ВИЛ / ФФ, что приводит к увеличению числа больных с клинически значимым улучшением контроля над заболеванием. Отмечено численное уменьшение уровня обострений на 13 %, хотя статистическая достоверность в этом исследовании не достигнута (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,72–1,05) [19].

Казалось бы, идея дополнительного назначения ДДАХП при БА не нова и в очередной раз получает свое подтверждение в исследованиях с тройными фиксированными комбинациями. Согласно руководству GINA, начиная с 2012 г., рекомендуется добавление ТИО 5 мкг 1 раз в день в системе доставки Респимат® для реализации стратегии эскалации терапии у пациентов, не достигших контроля над БА при использовании средних или высоких доз ДДБА / иГКС [1]. Очевидно, что использование единого ингалятора для доставки фиксированной тройной комбинации вместо 2 ингаляционных устройств, при применении которых требуется принципиально разная ингаляционная техника, более удобно для пациентов, при этом повышается приверженность терапии, но имеет ли двойная бронходилатация в комбинации с иГКС еще какие-либо дополнительные преимущества? С появлением фиксированных тройных комбинаций закономерно возникает вопрос: существует ли разница между применением одного 3-компонентного ингалятора и режимом свободной комбинации ДДБА / иГКС с ДДАХП?

В настоящее время доступны для анализа результаты прямых сравнительных исследований применения режима терапии свободной комбинацией ДДБА / иГКС + ТИО для фиксированных комбинаций ФОРМ / ГЛИ / БДП [18] и ИНД / ГЛИ / МФ [13].

Но если при использовании комбинации ФОРМ / ГЛИ / БДП (высокие дозы) по сравнению с ФОРМ / БДП (высокие дозы) + ТИО 5 мкг в исследовании TRIGGER не показано каких-либо статистически значимых преимуществ ни по улучшению функции легких ( $\Delta$  ОФВ<sub>1</sub> – 45 мл);  $p = 0,13$ ), ни по уровню обострений БА (отношение шансов (ОШ) – 1,07; 95%-ный ДИ – 0,88–1,3;  $p = 0,50$ ) [18], то результаты сравнения ИНД / ГЛИ / МФ с традиционной терапией высокими дозами САЛ / ФП с добавлением ТИО заслуживают отдельного внимания.

### Исследование ARGON NCT03158311

Сравнение эффективности и безопасности ИНД / ГЛИ / МФ со свободной комбинацией САЛ / ФП в высоких дозах с ТИО у больных с тяжелой неконтролируемой БА проводилось по данным междуна-

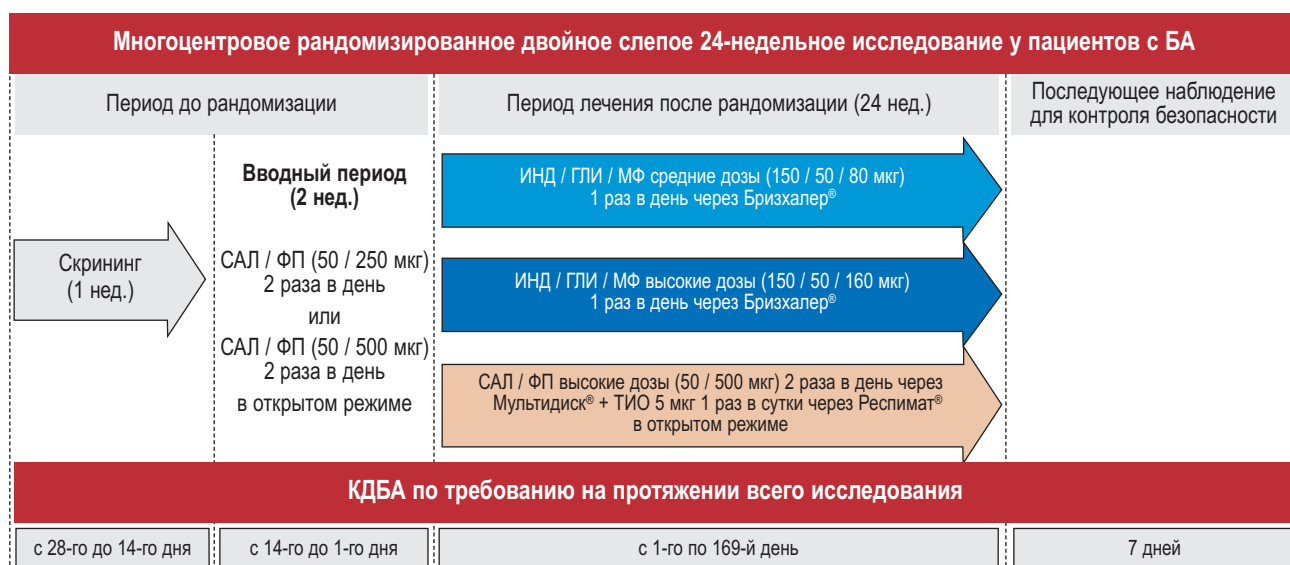


Рис. 5. Дизайн исследования ARGON

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; КДБА – короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты.

Figure 5. ARGON study design

родного РКИ ARGON, выполненного на базе 180 центров в 41 стране, включая 20 центров в России. Симптоматичные взрослые пациенты с БА в возрасте не моложе 18 лет с ≥ 1 тяжелым обострением в предшествующем году, несмотря на терапию средними или высокими ДДБА / иГКС, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для лечения комбинациями ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах, или ИНД / ГЛИ / МФ в средних дозах 1 раз в день, или САЛ / ФП (высокие дозы) дважды в день + ТИО 5 мкг однократно. Терапия продолжалась в течение 24 нед. (рис. 5). Исследование было «заслеплено» в отношении дозировок ИНД / ГЛИ / МФ, терапия свободной комбинацией проводилась в открытом режиме.

Основной задачей исследования явилось подтверждение того, что терапия ИНД / ГЛИ / МФ в высоких и средних дозах не уступает «свободной» тройной комбинации по влиянию на КЖ при БА, определяемого при помощи вопросника по оценке КЖ больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*). Выбранная оценка эффективности представляет собой стандарт для данной популяции и позволяет оценить восприятие влияния болезни. Эта конечная точка широко используется в исследованиях среди пациентов с БА, ее валидация проведена более чем в 6 международных исследованиях [20]. Опросник содержит 32 пункта, с его помощью оценивается влияние БА на жизнь пациента по 4 доменам – влияние симптомов, ограничения активности, насколько страдает эмоциональная функция и насколько пациент зависим от триггеров окружающей среды [19]. Все большее признание получает точка зрения, согласно которой оценка терапевтических вмешательств должна включать анализ тех параметров, которые имеют значение для самих пациентов. Показатели КЖ позволяют получать уникальную информацию и тем самым полнее описывать характеристики БА в исследуемой популяции, а также

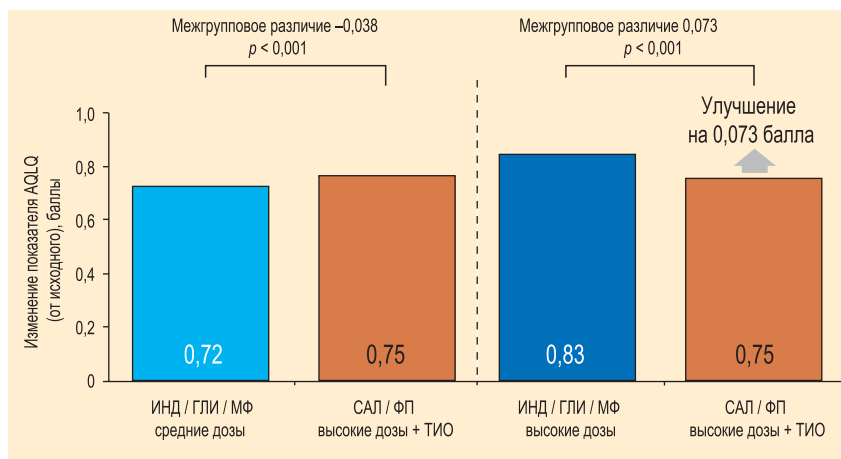
пользу или недостатки тех или иных терапевтических вмешательств. Минимальная клинически значимая разница оценки по AQLQ составляет 0,5 балла, поэтому с клинической точки зрения в качестве порогового уровня «*non-inferiority*» (не хуже) обоснован выбор половины от этого значения, т. е. 0,25 балла. Дополнительная цель исследования состояла в оценке эффективности ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с комбинацией САЛ / ФП и ТИО в отношении функции легких, изменения ACQ-7 и уровня обострений БА через 24 нед.

В исследование рандомизированы 1 426 пациентов, 95 % завершили наблюдение. Средний возраст составил 52,5 ± 13,0 года, продолжительность БА – 20,7 ± 15,3 года, 75 % никогда не курили, у большинства пациентов (80 %) зарегистрировано 1 тяжелое обострение в течение предыдущего года наблюдения, у 20 % – ≥ 2 обострений, при которых потребовалось применение системных ГКС.

Основная цель исследования была достигнута – результат применения ИНД / ГЛИ / МФ в обеих дозах не уступал таковому при использовании САЛ / ФП в высоких дозах в сочетании с ТИО по влиянию на показатель КЖ, определяемый при помощи AQLQ через 24 нед. ( $p < 0,001$  для обеих групп сравнения); показано также достоверное преимущество применения высокой дозы фиксированной комбинации (рис. 6) [13].

Доля пациентов, достигших минимального клинически значимого улучшения AQLQ (≥ 0,5 балла) при терапии средними и высокими дозами ИНД / ГЛИ / МФ составила 72,6 и 73,3 % соответственно при использовании САЛ / ФП + ТИО – 67,8 %. В отношении этого показателя терапия средними дозами ИНД / ГЛИ / МФ была сопоставима с высокими дозами САЛ / ФП + ТИО, а при использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ ответивших на лечение было на 8,1 % больше ( $p = 0,012$ ). При применении высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ продемон-

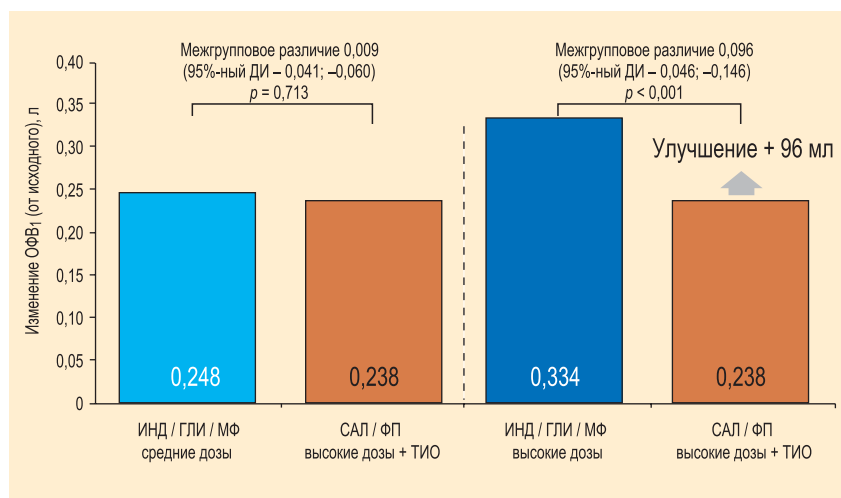




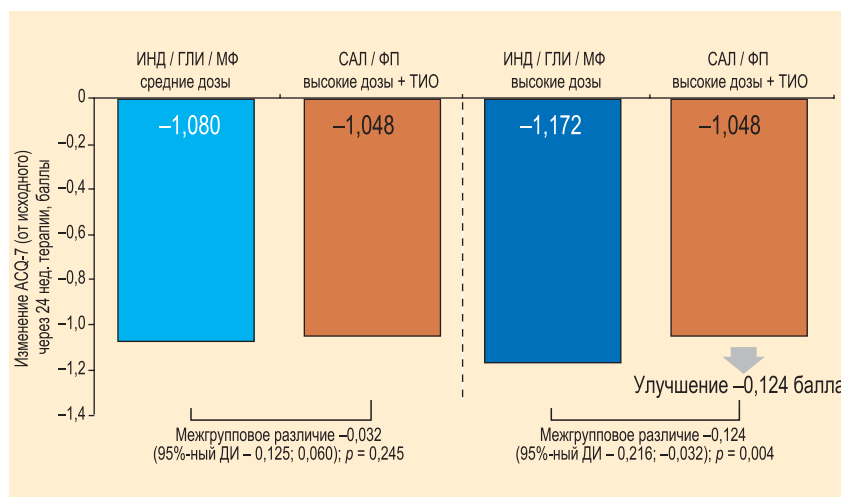
**Рис. 6.** Изменение качества жизни по показателю AQLQ через 24 нед. терапии  
 Примечание: AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуоат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.  
 Figure 6. Change in quality of life by AQLQ parameters after 24 weeks of therapy  
 Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

стрировано улучшение преддозового ОФВ<sub>1</sub> на 96 мл ( $p < 0,001$ ) и контроля над БА по данным ACQ-7 ( $-0,124$  балла;  $p = 0,004$ ) в сравнении с САЛ / ФП + ТИО. При назначении средней дозы ИНД / ГЛИ / МФ улучшение преддозового ОФВ<sub>1</sub> и контроль над БА по ACQ-7 ( $-0,032$ ;  $p = 0,245$ ) были сопоставимы с таковыми эффектами САЛ / ФП + ТИО (рис. 7, 8). Среднегодовой уровень среднетяжелых / тяжелых обострений был сопоставим во всех группах, вместе с тем при назначении ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах достоверно снижался уровень среднетяжелых

обострений по сравнению с терапией САЛ / ФП в высоких дозах в сочетании с ТИО на 43 % ( $p = 0,042$ ) (рис. 9). Среднетяжелое обострение определялось как прогрессирование симптомов БА, или увеличение потребности в препаратах неотложной помощи на  $\geq 50$  %, или ухудшение функции легких. Эти ухудшения продолжались  $\geq 2$  дней, при этом потребовались изменения схемы терапии, но не привели к госпитализации или лечению сГКС  $> 2$  дней. Таким образом, при терапии ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах показаны достоверные преимуще-



**Рис. 7.** Изменение преддозового показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 24 нед. лечения  
 Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуоат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ДИ – доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.  
 Figure 7. Change of predose parameter of forced expiratory volume in 1 second after 24 weeks of treatment  
 Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.



**Рис. 8.** Изменение уровня контроля над бронхиальной астмой по ACQ-7 через 24 нед. лечения  
 Примечание: ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над бронхиальной астмой; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуоат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ДИ – доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.  
 Figure 8. Change in the level of control over bronchial asthma by ACQ-7 after 24 weeks of treatment.  
 Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

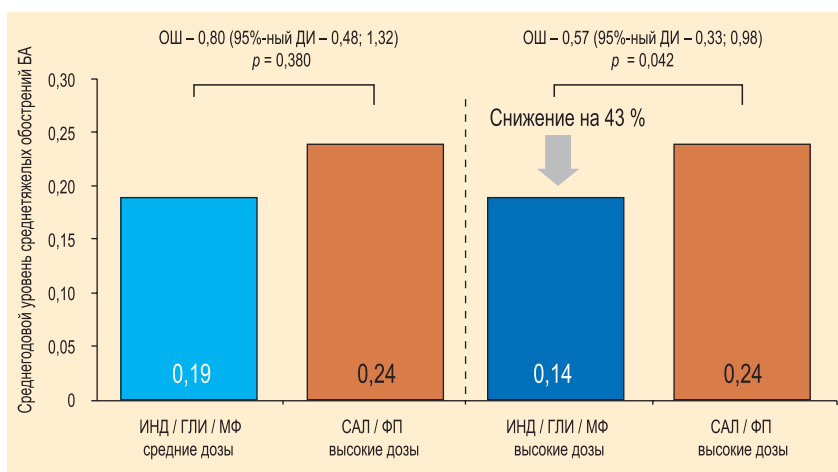


Рис. 9. Среднегодовой уровень среднетяжелых обострений бронхиальной астмы через 24 нед. лечения

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тiotропия бромид; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150 / 50 / 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150 / 50 / 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50 / 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.

Figure 9. Average annual level of severe bronchial asthma exacerbations after 24 weeks of treatment. Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

ства по влиянию на КЖ, функцию легких, уровень контроля и обострений БА по сравнению со «свободной» тройной комбинацией высоких доз ДДБА / иГКС + ТИО, а эффективность средних доз ИНД / ГЛИ / МФ с однократным режимом дозирования была сопоставима по влиянию на КЖ и достижение контроля с высокими дозами ДДБА / иГКС + ТИО, позволив получить аналогичные результаты лечения при уменьшении нагрузки ГКС.

Чем можно объяснить различие результатов сравнительных исследований фиксированных и свободных режимов 3-компонентной терапии в исследованиях TRIGGER и ARGON? Комбинация ДДБА / иГКС в исследовании TRIGGER была одинаковой для обоих вариантов лечения (ФОРМ / БДП), в то время как в исследовании ARGON использовалась новая комбинация ИНД / ГЛИ / МФ против высокой дозы САЛ / ФП + ТИО. Между этими фиксированными 3-компонентными комбинациями имеется разница в дозе ДДАХП – суточная доставленная доза гликопиррония составляет 36 мкг (от отмеренной 40 мкг) при использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП, что на 10 мкг ниже таковой гликопиррония при использовании фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ (46 мкг от отмеренной дозы 50 мкг). По-видимому, доза антихолинергического компонента имеет значение. Это подтверждается результатами исследования CAPTAIN с фиксированной комбинацией ВИЛ / УМ / ФФ, где дополнительно изучались 2 разных режима дозирования холинолитического препарата: ВИЛ / УМ 31,25 мкг / ФФ или ВИЛ / УМ 62,5 мкг / ФФ по сравнению с одноименными комбинациями ДДБА / иГКС, сопоставимыми по дозе ФФ. Получено статистически достоверное улучшение функции легких при применении обоих вариантов тройных комбинаций в сравнении с ДДБА / иГКС с численным превосходством для комбинации с большей дозой холинолитического препарата. Что касается контроля над БА, то только при использовании комбинации с более высокой дозой УМ показано увеличение доли пациентов с клинически значимым улучшением ACQ-7 по сравнению с ДДБА / иГКС (63 % vs 55 %; ОР – 1,43; 95%-ный ДИ – 1,16–1,76), а также

численным, хотя и недостоверным уменьшением уровня обострений БА (ОР – 0,87 (0,72– 1,05)) [19].

Кроме дозы ДДАХП, имеют значение фармакологические и клинические особенности монокомпонентов, составляющих ту или иную фиксированную комбинацию. По данным предыдущих исследований с участием больных ХОБЛ подтвердилось быстрое начало действия для ИНД и ГЛИ по сравнению с САЛ и ТИО соответственно [21, 22], кроме того, показана устойчивая бронходилатация при назначении ИНД со значительным улучшением преддозового ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с САЛ [21], ФОРМ или ВИЛ [23], в то время как ГЛИ был сопоставим с ТИО [22]. Закономерно, что в исследовании ARGON показано большее улучшение функции легких при терапии высокими дозами ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с САЛ / ФП + ТИО. Что касается ГКС-компонента, то по данным метаанализа *D. Yang et al.* (2012), МФ превосходит такие иГКС, как беклометазона дипропионат, будесонид и флутиказона пропионат в качестве поддерживающей терапии в улучшении функции легких у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА в эквивалентных дозах [24]. Клиническое превосходство МФ можно объяснить более высоким сродством его молекулы к ГКС-рецепторам легких, что предопределяет постоянство прочной связи с рецептором, более медленную диссоциацию, увеличение и пролонгацию противовоспалительного действия [25, 26]. При оценке обострений в исследовании ARGON показана сопоставимость терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ со средней дозой МФ, высокими дозами САЛ / ФП в сочетании с ТИО в пересчете на ежегодный уровень по всем (легким, среднетяжелым и тяжелым, среднетяжелым / тяжелым и тяжелым) обострениям. Сделан вывод о том, что снижение числа обострений БА может быть достигнуто при более низкой дозе ГКС. Этот важный вывод соответствует стратегии лечения БА, приведенной в руководстве GINA, согласно которому рекомендовано всегда рассматривать возможность снижения нагрузки ГКС и придерживаться минимальной эффективной дозы иГКС, обеспечивающей контроль над симптомами и обострениями. В руководстве GINA

(2020) подчеркивается, что повышение дозы иГКС может не потребоваться у всех пациентов с неконтролируемой БА. По результатам исследования IRIDIUM как нельзя лучше подтверждается возможность улучшения контроля над БА не за счет эскалации дозы иГКС, а за счет перехода на терапию фиксированной комбинацией иГКС и двойных бронходилататоров с разным механизмом действия.

Когда же резерв повышения дозы ГКС в составе ДДБА / иГКС или в «свободной» комбинации ДДБА / иГКС с ТИО исчерпан, то до назначения таргетной биологической терапии возможно использование высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ, которая может дать дополнительный эффект в отношении снижения среднетяжелых обострений, улучшении функции легких и контроля над БА. Перед решением вопроса о назначении биологической терапии всегда необходимо убедиться в том, что использованы все возможности современной ингаляционной базисной терапии БА. Очевидно, что при использовании единого устройства с однократным дозированием вместо нескольких ингаляторов могут повыситься приверженность пациента лечению и дополнительно увеличиться вероятность достижения контроля над БА.

Следует отметить, что во всех завершенных клинических исследованиях продемонстрирован благоприятный профиль безопасности фиксированных тройных комбинаций [12, 13, 18, 19]. По мнению исследователей, зарегистрированные единичные серьезные нежелательные явления не были связаны с проводимым лечением.

## Заключение

Таким образом, при применении фиксированных 3-компонентных комбинаций иГКС и 2 бронходилататоров с взаимодополняющим механизмом действия открываются новые возможности реализации потенциала ингаляционной базисной терапии БА. Терапия ДДБА / ДДАХП / иГКС – это не только оптимизация приверженности лечению за счет использования одного ингалятора, но и возможность достижения контроля над БА без увеличения нагрузки ГКС. Такая терапия дает дополнительные преимущества в улучшении функции легких, контроля над заболеванием и КЖ пациентов в сравнении с общепринятой практикой использования фиксированных комбинаций ДДБА с иГКС [12, 18, 19]. При использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ улучшается течение неконтролируемой БА по сравнению со «свободной» тройной комбинацией ДДБА / иГКС + ТИО, при этом значимо снижается уровень обострений [13]. Приоритет использования фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС в лечении пациентов с БА, не контролируемой при использовании традиционной терапии ДДБА / иГКС, обусловлен простотой применения, безопасностью и доказанными клиническими преимуществами. Комбинация ИНД / ГЛИ / МФ обладает более высокой степенью терапевтической эффективности за счет преимуществ своих монокомпонентов внутри класса.

## Заявление

Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

## Disclaimer

The article was published under the order and with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The authors of the article should not have any agreements or financial support relating to this article with any third parties according to the concert with Novartis Pharma LLC. The article was to be written without any help from any third parties.

## Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: <https://ginasthma.org> [Accessed: August 07, 2020].
2. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868CI.
3. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-0330C.
4. 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: 24009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
5. Hansen R., Seifeldin R., Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (5): 1287–1300. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.074.
6. Fink J.B., Rublin B.K. Problem with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir. Care.* 2005; 50 (10): 1360–1374.
7. Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2.
8. Barnes P.J. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (4): 345–351. DOI: 10.1513/pats.200409-045MS.
9. Gwilt C.R., Donnelly L.E., Rogers D.F. The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? *Pharmacol. Ther.* 2007; 115 (2): 208–222. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.05.007.
10. Price D., Fromer L., Kaplan A. et al. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
11. Grainge C.L., Lau L.C.K., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (21): 2006–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.
12. Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrroni-

- um versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. [Published online: July 9, 2020]. *Lancet Respir. Med.* 2020; S2213-2600(20)30190-9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9.
13. Gessner C., Kornmann O., Maspero J. et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/ mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir. Med.* 2020; 170: 106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021.
  14. Fausnight T., Craig T. Mometasone furoate dry powder inhaler for the treatment of asthma. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2011; 12 (17): 2707–2712. DOI: 10.1517/14656566.2011.630390.
  15. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012.
  16. Papi A., Humbert M., Kostikas K. et al. Medium-dose indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate fixed-dose combination improves lung function compared with high-dose indacaterol/mometasone furoate and salmeterol/fluticasone and reduces exacerbation rates versus high-dose salmeterol/fluticasone in moderate-to-severe asthma: the IRIDIUM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A3008. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_Meeting Abstracts.A3008.
  17. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. 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. DOI: 10.1186/1471-2466-10-1.
  18. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10210): 1737–1749. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
  19. Pavord I., Peachey G., Kerstjens H. et al. Once-daily, single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in inadequately controlled asthma: the CAPTAIN study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (2, Suppl.): AB241. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.141.
  20. Juniper E.F., Buist A.C., Cox F.V. 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.
  21. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
  22. Kerwin E., Hebert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1106–1114. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
  23. Donohue J.F., Betts K.A., Du E. et al. Comparative efficacy of long-acting  $\beta_2$ -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
  24. Yang D., Wang J., Bunjhoo H. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 31 (1): 26–35.
  25. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00074905.
  26. Valotis A., Hogger P., Neukam K., Elert O. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93 (5): 1337–1350. DOI: 10.1002/jps.20049.

Поступила 07.08.20  
Received: August 07, 2020