

Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить?

В.И.Купаев, Д.А.Осипов 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

По данным большей части публикаций, касающихся терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), курящие пациенты в отдельную группу не выделяются, хотя 30–43 % больных не способны отказаться от курения, несмотря на диагноз и ухудшение состояния. Целью данного исследования явился сравнительный анализ эффективности применения длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у курящих пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 121$) с выявленной никотиновой зависимостью высокой степени и необратимой бронхообструкцией, получавшие бронходилатационную терапию. Респонденты были разделены на 2 группы – прекратившие и продолжающие курить. В свою очередь, пациенты, составившие каждую из групп, распределены на 2 подгруппы в зависимости от принимаемого препарата – ДДАХП (тиотропия бромид (ТИО) 5 мкг и гликопиррония бромид (ГЛИ) 50 мкг) и ДДАХП / ДДБА (ТИО / олодатерол (ОЛО) 5 / 5 мкг и ГЛИ / индакатерол (ИНД) 50 / 110 мкг). Оценивались изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и его динамика при помощи теста оценки симптомов ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT). **Результаты.** При определении динамики САТ и спирометрии показана тенденция к улучшению в обеих группах вне зависимости от схемы лечения. Однако редукция симптомов и улучшение спирометрических показателей были более выражены в группе пациентов, прекративших курить (–1 и –11 балла; $p < 0,05$ и 12 и 23 % соответственно; $p < 0,05$). При сравнении эффективности различных схем лечения в группе курящих статистически значимого различия между ДДАХП и ДДАХП / ДДБА ни по спирометрическим показателям (11,45 и 13,1 %; $p < 0,05$), ни по данным САТ (–1,5 и –1,67; $p < 0,05$) не выявлено. Однако отмечено, что у лиц, прекративших курить, комбинированная терапия (ДДАХП / ДДБА) оказалась эффективнее монотерапии ДДАХП как по спирометрическим показателям (25,5 и 13 %; $p < 0,05$), так и по данным САТ (–12,3 и –5,9 соответственно; $p < 0,05$). Статистически значимой разницы между действующими веществами как при монотерапии (ТИО / ГЛИ), так и при назначении комбинированных препаратов (ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД) не выявлено. **Заключение.** По данным САТ и спирометрии, разницы между эффективностью при приеме ТИО и ГЛИ, так же, как между фиксированными комбинациями ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД (как в группе курящих, так и в группе некурящих) не отмечено. Таким образом, установлено, что для улучшения функции внешнего дыхания и показателей САТ ключевое значение имеет отказ от курения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, никотиновая зависимость, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие антихолинергические препараты / длительно действующие β_2 -агонисты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования и публикации.

Для цитирования: Купаев В.И., Осипов Д.А. Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить? *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-469-476

Which bronchodilator to choose if a patient with chronic obstructive pulmonary disease continues to smoke?

Vitalii I. Kupaev, Dmitriy A. Osipov 

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

From 30 to 43% of smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cannot give up nicotine despite the diagnosis and deterioration of health. Most of the publications related to the treatment of COPD do not distinguish smoking patients into a separate group. **The aim** of this study is a comparative analysis of the effectiveness of long-acting muscarinic antagonists (LAMA), LAMA/long-acting β_2 -agonists (LABA) in smoking patients. **Methods.** The study involved 121 patients with a high degree of nicotine addiction and irreversible bronchial obstruction. All the patients continued to receive bronchodilator therapy. The respondents were divided into two groups: patients who quit smoking and patients who continued to smoke. In turn, each group was divided into two subgroups depending on the treatment – LAMA (Tiotropium 5 μ g and Glycopyrronium 50 μ g) and LAMA/LABA (tiotropium/olodaterol 5/5 μ g and glycopyrronium/idacaterol 50/110 μ g). We used the changes of FEV1 and the dynamics of CAT (COPD Assessment Test) as the comparison criteria. **Results.** The results of the CAT and spirometry showed a tendency to improve in both groups, regardless of the treatment regimen. However, the improvement in symptoms and spirometry parameters were more pronounced in the group of patients who quit smoking: –1 and –11 points, respectively ($p < 0.05$) and 12 and 23%, respectively ($p < 0.05$). Comparison of the efficacy of various treatment regimens in the group of smoking patients showed there was no statistically significant difference between LAMA and LAMA/LABA neither in spirometry parameters (11.45 and 13.1%; $p < 0.05$), nor in the CAT scores (–1.5 and –1.67; $p < 0.05$). However, combination therapy (LAMA/LABA) was more effective than monotherapy (LAMA) in the group of patients who quit smoking both according to spirometry (25.5 and 13%, respectively; $p < 0.05$) and CAT (–12.3 and –5.9, respectively; $p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the active substances both in the monotherapy group (tiotropium/glycopyrronium) and in the combination group

(tiotropium/olodaterol and glycopyrronium/indacaterol). **Conclusion.** According to CAT and spirometry, there was no difference between tiotropium and glycopyrronium, nor was there a difference between fixed-dose combinations of tiotropium/olodaterol and glycopyrronium/indacaterol (both in the group of smokers and in the group of non-smokers). Smoking cessation is key to improving both spirometry and CAT results. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, nicotine addiction, long-acting muscarinic antagonists, long-acting muscarinic antagonists/long-acting β_2 -agonists.

Conflict of interest: conflict of interest has not been declared by the authors.

Funding. The authors declare no funding for the research and publication.

For citation: Купаев В.И., Осипов Д.А. Which bronchodilator to choose if a patient with chronic obstructive pulmonary disease continues to smoke? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 469–476 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-469-476

По данным Всемирной организации здравоохранения, 30,9 % взрослого населения Российской Федерации являются активными курильщиками. Попытка отказаться от потребления табака в течение 1 года отмечена у 32,1 % из них, у 88,8 % она явилась безуспешной [1]. При этом 30–43 % пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не способны отказаться от курения, несмотря на поставленный диагноз и ухудшение состояния [2, 3]. Основными причинами, не позволяющими больным с ХОБЛ отказаться от курения, являются никотиновая зависимость высокой степени, большее число выкуриваемых сигарет по сравнению с лицами, не страдающими ХОБЛ, депрессия, прибавка массы тела при отказе от курения [4, 5].

Согласно последним рекомендациям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), терапия ХОБЛ должна начинаться с отказа от курения [6]. Однако даже в случае применения наиболее эффективных лекарственных средств (варенеклин, бупропион, нортриптилин, цитизин) в сочетании с психотерапией выздоровления по критерию т. н. нулевой толерантности удается добиться лишь в 33,2 % случаев [7]. Данные о больных ХОБЛ, не способных отказаться от курения, ускользают из поля зрения большинства исследователей, а публикации, касающиеся эффективности существующих лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ на фоне продолжающегося курения, единичны [8, 9]. По данным большей части работ, посвященных изучению эффективности лекарственных препаратов как для двойной, так и для монобронходилатации, в качестве исследуемой группы выделяются больные ХОБЛ без дифференцировки их на курящих и прекративших курить [10, 11]. Исключением является исследование UPLIFT, при проведении которого выделены 3 группы пациентов – прекратившие курить, эпизодически курящие и курящие. В среднем за 1 год наблюдения на фоне регулярного приема тиотропия бромид (ТИО) объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у курящих снизился на 54 мл, у эпизодически курящих – на 36 мл, у прекративших курить – на 23 мл [9]. В работе *J.Moita et al.* показан лучший прирост $ОФВ_1$ при назначении ТИО у курящих пациентов по сравнению с прекратившими курить [8].

Что касается другого ДДАХП – гликопиррония бромид (ГЛИ), то по результатам исследования GEM-1 и GEM-2 по оценке влияния статуса курения на функцию легких продемонстрировано значительное повышение $ОФВ_1$ независимо от статуса куре-

ния при ингаляции гликопирролата 15,6 мкг 2 раза в день [12]. По данным исследований эффективности двойной комбинации ДДАХП / ДДБА – ГЛИ и индакатерола (ИНД) FLIGHT-1 и FLIGHT-2 продемонстрирован аналогичный результат. У курящих и прекративших курить пациентов одинаково улучшились значения функции внешнего дыхания (ФВД) и оценка по САТ [13].

Сделан вывод о том, что ДДАХП, ТИО и ГЛИ оказывают разное влияние на бронхиальную проходимость у больных ХОБЛ, продолжающих курить. Чтобы оценить, насколько это справедливо, проведено сравнительное исследование в реальной врачебной практике у пациентов с ХОБЛ, прекративших курение и продолжающих курить.

Целью данного исследования явился сравнительный анализ эффективности монотерапии ДДАХП и комбинации ДДАХП / ДДБА на фоне продолжающегося курения у пациентов с ХОБЛ с никотиновой зависимостью высокой степени.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 121$) с выявленным синдромом никотиновой зависимости высокой степени и необратимой бронхообструкцией, получавшие бронходилатационную терапию. Оценка ФВД проводилась при помощи тестов оценки симптомов ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) и степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема). Пациенты с ХОБЛ были распределены на 2 группы:

- продолжающие курить ($n = 67$);
- отказавшиеся от курения ($n = 54$).

В свою очередь, лица, составившие каждую из групп, были распределены на 2 подгруппы в зависимости от принимаемой терапии:

- ТИО ($n = 26$), ГЛИ ($n = 26$);
- комбинации ДДАХП / ДДБА (ТИО / олодатерол (ОЛО) ($n = 33$) и ГЛИ / ИНД ($n = 35$)).

Соотношение характера терапии в группах курильщики / бывшие курильщики было сопоставимым. Индекс курения > 40 пачко-лет отмечен у всех обследуемых. Показатели по тесту Фагерстрема > 7 баллов продемонстрированы в табл. 1.

Критерии включения курящих пациентов в исследование:

- необратимая бронхообструкция (показатель соотношения $ОФВ_1$ / форсированная жизненная емкость легких < 0,7 %);
- никотиновая зависимость высокой степени (оценка по тесту Фагерстрема > 7 баллов);

Таблица 1
Характеристика обследуемых пациентов
Table 1
Characteristics of the study groups

Показатель	Продолжающие курить	Прекратившие курить	χ^2	t	p
Число больных, n (%)	67 (55)	54 (44)	0,939	–	0,335
Средний возраст, годы	51,00 ± 9,67	52,00 ± 7,58	–	–0,39	0,053
Число мужчин, n (%)	38 (59,4)	42 (77)	1,2	–	0,3
Индекс курильщика, пачко-лет	50,15 ± 27,70	48,75 ± 27,10		0,15	0,9
Предшествующий показатель ОФВ ₁ , %	49,4 ± 9,9	56,1 ± 10,4	0,094	–	0,075
Классификация ХОБЛ по GOLD, n (%)					
• А	18 (14,8)	22 (18)	0,002	–	0,968
• В	25 (20,6)	24 (19,9)	0,266	–	0,607
• С	12 (9,9)	4 (3,3)	2,230	–	0,136
• D	12 (9,9)	4 (3,3)	2,230	–	0,136
ДДАХП (ТИО и ГЛИ)	30 (24,8)	27 (22,3)	0,117	–	0,732
ТИО	14 (11,6)	11 (9,1)	0,003	–	0,955
ГЛИ	16 (13,2)	16 (13,2)	0,294		0,588
ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД)	37 (30,6)	27 (22,3)	0,101	–	0,751
ТИО / ОЛО	18 (14,9)	13 (10,74)	0,073	–	0,788
ГЛИ / ИНД	19 (15,7)	14 (11,6)	0,051	–	0,822
Оценка по тесту Фагерстрема, баллы	7,70 ± 0,99	7,50 ± 0,95	–	1,1	0,3
				Chi-square – 23,3	Z – 6,1

Примечание: ТИО – тиотропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; Chi-square test – критерий χ^2 .

- индекс курения > 10 пачко-лет;
- способность правильно выполнить дыхательный маневр;
- возраст старше 40 лет.

Критерии исключения из исследования:

- бронхиальная астма;
- атопия;
- аллергический ринит;
- острые инфекционные заболевания;
- туберкулез;
- заболевания соединительной ткани с изменением функции дыхательной системы;
- острый коронарный синдром;
- онкологические заболевания;
- бронхоэктатическая болезнь;
- нарушения свертывающей системы крови.

У всех обследуемых получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено решением Комитета по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Спирометрия. Изучение ФВД проводилось на бодиплетизмографе Schiller (Cardiovit AT-104 с программным комплексом под ОС Ms Windows, Германия).

Оценка степени выраженности симптомов и их влияния на повседневную активность пациентов проводилась с помощью стандартизированного САТ.

Степень никотиновой зависимости оценивалась с помощью опросника Фагерстрема.

Проводилась терапия ДДАХП (ТИО 5 мкг и ГЛИ 50 мкг) и комбинацией ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг и ГЛИ / ИНД 50 / 110 мкг).

Статистический анализ. Собранные данные обрабатывались с помощью пакета статистического анализа данных Statistica-64 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Анализ данных проводился методами параметрической и непараметрической статистики. Сравнение показателей 2 групп проводилось с помощью дескриптивной статистики с включением средней. Для оценки различий между выбранными группами применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим сравнением групп с использованием *t*-критерия.

Результаты

При сравнении динамики спирометрических показателей у пациентов с ХОБЛ выявлен рост ОФВ₁ у больных обеих групп вне зависимости от схемы лечения, однако у курящих пациентов показатель прироста оказался ожидаемо ниже такового у лиц, прекра-

Таблица 2

Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и теста оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких у курящих и прекративших курение пациентов вне зависимости от лечения

Table 2

Changes in the forced expiratory volume in 1st second and COPD Assessment Test for smoking and non-smoking patients regardless of the treatment

Показатель	Курящие (n = 67)	Прекратившие курение (n = 54)	Критерии		U-test	p
			Meap	Шапиро-Уилка		
ΔОФВ ₁ , %	12	23	0,80	N – 30,62 Chi-square – 24,9	U – 454 Z – (-6,2)	p = 0,000456
ΔСАТ, баллы	-1	-11	0,88	N – 32 Chi-square – 23,3	U – 452 Z – 6,1	p = 0,000391

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; Chi-square test – критерий χ²; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких.

тивших курить (12 и 23 % соответственно; p < 0,05) (табл. 2).

При определении динамики по САТ показана тенденция к снижению в обеих группах, вне зависимости от схемы лечения. Однако редукция симптомов была более выражена в группе лиц, прекративших курить (-1 и -11 баллов соответственно; p < 0,05) (см. табл. 2; рис. 1, 2).

Полученные данные сопоставимы с таковыми существующей научной парадигмы, согласно которой предполагается, что сам факт отказа от курения на фоне лекарственной терапии дает более выраженный терапевтический результат, чем просто прием фармакологических препаратов.

Выявлено, что в первые 6 мес. у пациентов данной группы вне зависимости от статуса курения не про-

исходило статистически значимого прироста ОФВ₁, однако пациенты чувствовали статистически значимое улучшение состояния по данным САТ (табл. 3, 4; рис. 3, 4).

При сравнении эффективности различных схем лечения в группе курящих пациентов статически значимого различия между ДДАХП и ДДАХП / ДДБА ни по спирометрическим показателям (11,45 и 13,1; p < 0,05), ни по данным САТ (-1,5 и -1,67; p < 0,05) не выявлено (табл. 5; см. рис 1, 2).

Показано, что на фоне курения различия между монотерапией и комбинированной терапией для пациента с ХОБЛ нет. Различия между ТИО и ГЛИ

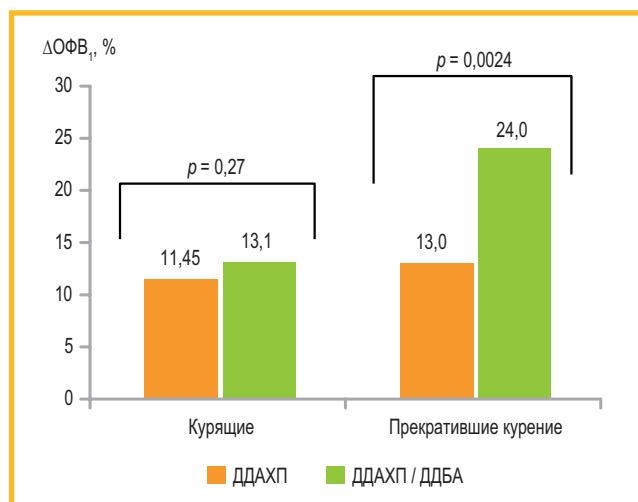


Рис. 1. Влияние длительно действующих антихолинергических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β₂-агонистов на показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у курящих пациентов и лиц, прекративших курение
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты;

Figure 1. Effect of long-acting muscarinic antagonists and combinations long-acting muscarinic antagonists/long-acting β₂-agonists on forced expiratory volume in the smoking patients and the ones who quit

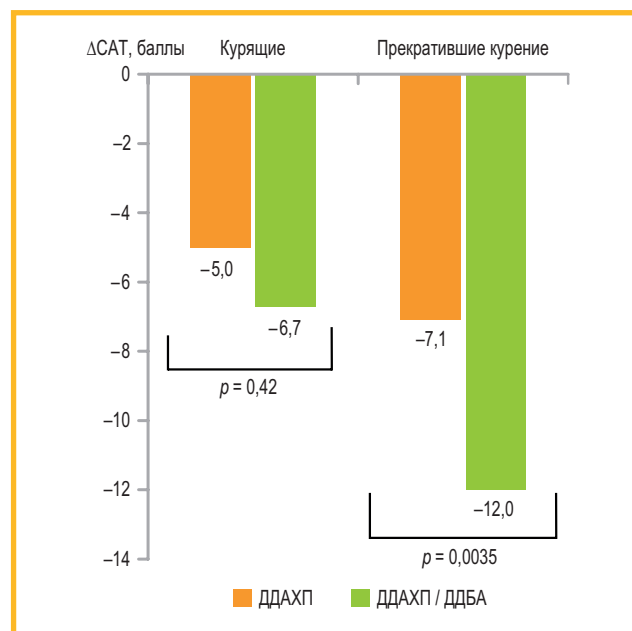


Рис. 2. Влияние длительно действующих антихолинергических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β₂-агонистов на качество жизни курящих пациентов и лиц, прекративших курение
Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты;

Figure 2. Impact of long-acting muscarinic antagonists and combinations long-acting muscarinic antagonists/long-acting β₂-agonists on the quality of life of the smoking patients and the ones who quit

Таблица 3
Сравнительная эффективность тiotропия бромида и комбинации тiotропия бромида / олодатерола у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 3
Comparative efficacy of tiotropium and a combination of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease who continued smoking and who quit smoking

Препарат	Показатель	Курящие (n = 67)			Прекратившие курить (n = 54)			t	p
		Mean	U-test	p	Mean	U-test	p		
ТИО	ΔСАТ	-2,2	341	0,34	-5	80,5	0,0002	2,40	0,02
	ΔОФВ ₁	9,3 %	298	0,1	15 %	22	0,00004	-1,40	0,183
ТИО / ОЛО	ΔСАТ	-0,43	341	0,34	-12	80,5	0,0002	-5,31	< 0,05
	ΔОФВ ₁	12,5 %	298	0,1	26,7 %	22,0	0,00004	6,72	< 0,05

Примечание: ТИО – тiotропия бромид; ОЛО – олодатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 4
Сравнительная эффективность гликопиррония бромида и комбинации гликопиррония бромида / индакатерола у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 4
Comparative efficacy of glycopyrronium and glycopyrronium/indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease who still smoke and who quit smoking

Препарат	Показатель	Курящие пациенты (n = 67)			Прекратившие курить (n = 54)			t	p
		Mean	U-test	p	Mean	U-test	p		
ГЛИ	ΔСАТ	-2,6	245	0,12	-6	134	0,00003	-2,96	0,006
	ΔОФВ ₁	11,5 %	492	0,4	13 %	24	0,000042	0,72	0,47
ГЛИ / ИНД	ΔСАТ	-1	245	0,12	-12,5	134	0,00003	-6,15	0,00001
	ΔОФВ ₁	12,5 %	492	0,4	25 %	24	0,000042	4,85	0,00039

Примечание: ГЛИ – гликопиррония бромид; ИНД – индакатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 5
Сравнение эффективности длительно действующих антихолинергических препаратов и комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β₂-агонистов у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц, прекративших курить

Table 5
Comparison of the efficacy of long-acting muscarinic antagonists versus a long-acting muscarinic antagonists/long-acting β₂-agonist combination in the smoking patients and the ones who quit

Препарат	Курящие (n = 67)		Прекратившие курить (n = 54)	
	ΔСАТ	ΔОФВ ₁	ΔСАТ	ΔОФВ ₁
ДДАХП	-1,5	11,45	-5	13 %
ДДАХП / ДДБА	-1,67	13,1	-14	24 %
U-test	190	360	79,6	22
p	0,42	0,27	0,0035	0,0024

Примечание: САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

при терапии курящих лиц с ХОБЛ также не выявлено (см. табл. 3, 4; рис. 3, 4). Однако в группе пациентов, прекративших курить, комбинированная терапия (ДДАХП / ДДБА) оказалась эффективнее монотерапии ДДАХП как по спирометрическим показателям (25,5 и 13 % соответственно; $p < 0,05$), так и по данным САТ (-12,3 и -5,9 соответственно; $p < 0,05$).

Разницы между комбинацией ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД не установлено (см. табл. 3, 4; рис. 3, 4).

Согласно полученным данным показано преимущество комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ, отказавшихся от курения. Такие же выводы сделаны по результатам большинства работ, посвященных теме сравнения монотерапии и комбинированной терапии. Вместе с тем заключение о преимуществе комбинированной терапии при ХОБЛ сделано по всей выборке пациентов, вне зависимости от того, прекратили они курить или нет [10, 11].

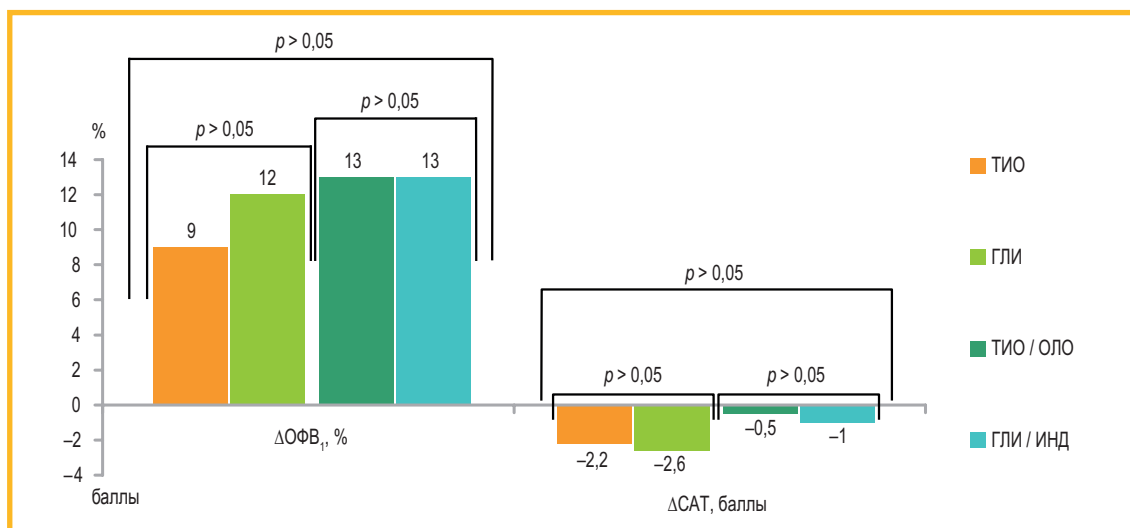


Рис. 3. Сравнение влияния различных бронходилататоров и их комбинаций на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и качество жизни курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Примечание: ТИО – титропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 3. Comparison of the effect of different bronchodilators and their combinations on forced expiratory volume and quality of life of smoking patients

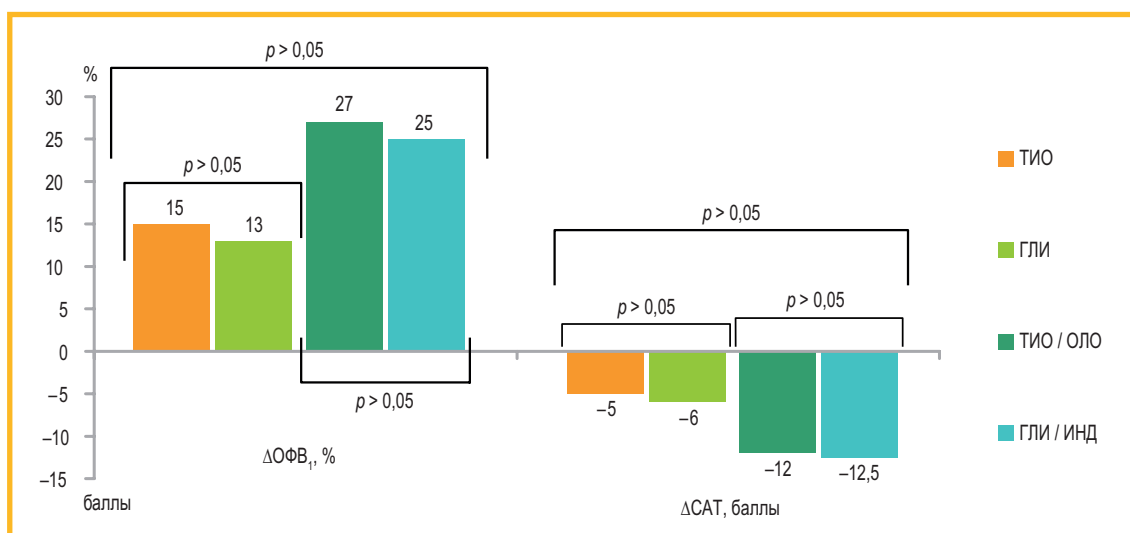


Рис. 4. Сравнение влияния различных бронходилататоров и их комбинаций на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, прекративших курение
Примечание: ТИО – титропия бромид; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОЛО – олодатерол; ИНД – индакатерол; САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки симптомов хронической обструктивной болезни легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 4. Comparison of the effect of different bronchodilators and their combinations on forced expiratory volume and quality of life of patients who quit smoking

Обсуждение

На основании полученных результатов можно сделать предположение о том, что компоненты табачного дыма нивелируют эффект как ДДАХП, так и комбинированных препаратов (ДДАХП / ДДБА). В свою очередь, при отказе от курения не только улучшается ФВД, но и уменьшается симптоматика ХОБЛ вне зависимости от выбранной терапии (см. табл. 2; рис. 1, 2).

Подобный вывод сделан при оценке вклада активного курения в динамику ХОБЛ [14, 15]. Так, в рабо-

те *P.Enright* показано, что при назначении курящим пациентам с ХОБЛ монотерапии ТИО при ОФВ₁ > 60 %^{дож.} улучшения клинической симптоматики и прироста показателей ФВД не наблюдается, однако после отказа от курения при назначении данного препарата улучшались не только инструментальные показатели, но и клиническая симптоматика [14].

В исследовании GLOW-6 сравнивалась эффективность монотерапии ИНД (ДДБА) и комбинацией ДДАХП / ДДБА (ИНД + ГЛИ). Сделан вывод о преимуществе фиксированной комбинации над моноте-

рапией ДДБА, однако обследуемые 2 групп не дифференцируются на курящих и отказавшихся от курения (ДДАХП ($n = 221$) и ДДАХП / ДДБА ($n = 226$) соответственно) [15]. Также не дифференцируются курящие и отказавшиеся от курения лица, включенные в рандомизированное многоцентровое исследование DYNAGITO [11]. Показано, что риск снижения обострений ХОБЛ получился не столь убедительным, каким мог бы быть при дифференцированном анализе по статусу курения в реальной врачебной практике.

На основе полученных данных сделано предположение о том, что на фоне курения в значительно большей степени снижается активность ДДБА по сравнению с ДДАХП. Данное заключение сделано на основании того факта, что при комбинации ДДАХП / ДДБА не привело к большим терапевтическим результатам, чем при монотерапии ДДАХП у курящих пациентов. Полученные данные противоречат таковым ряда европейских публикаций [16–18]. Однако вклад каждой подгруппы в окончательный результат по отдельности не исследовался, хотя группы курящих и некурящих выделены в выборке и число респондентов этих подгрупп в каждой исследуемой совокупности было сопоставимым, при этом для понимания различия результатов данного исследования этот факт является ключевым.

Заключение

Таким образом, основными выводами по данным проведенной работы являются следующие:

- отказ от курения является ключевым мероприятием при лечении ХОБЛ;
- при сохранении статуса курения у больных ХОБЛ ДДАХП и комбинированные ультра-ДДБА оказывают умеренный клинический эффект;
- преимущества применения комбинированных ультра-ДДБА / ДДБА в полной мере реализуются после прекращения курения;
- в первые 6 мес. монотерапии ДДАХП наблюдались статистически незначимое влияние на ФВД, но положительное воздействие на самочувствие пациента;
- при выборе тактики лечения ХОБЛ необходимо учитывать текущий статус курения пациента и степень никотиновой зависимости;
- в группах курящих и некурящих пациентов различия между применением ТИО и ГЛИ по данным САТ и спирометрии не отмечено, так же, как и между применением фиксированных комбинаций ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД.

Литература / References

1. GATS. Russian Federation. Global Adult Tobacco Survey: Executive Summary 2016. Available at: <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats-2016-rus-executive-summary-En.pdf?ua=1> [Accessed: July 1, 2021].
2. Stead L.F., Koilpillai P., Fanshawe T.R., Lancaster, T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (3): CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub3.
3. Płusa T. Quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with indacaterol and/or glycopyrronium: a real-world Polish observational study. *Arch. Med. Sci. Civil. Dis.* 2018; 3 (1): e202–209. DOI: 10.5114/amscd.2018.81306.
4. Shahab L., Jarvis M.J., Britton J., West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006; 61 (12): 1043–1047. DOI: 10.1136/thx.2006.064410.
5. Pozo-Rodríguez F., Álvarez C.J., Castro-Acosta A. et al. [Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC Study): method and organisation]. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46 (7): 349–357. DOI: 10.1016/j.arbres.2010.04.004 (in Spanish).
6. Singh D., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
7. Piper M.E., McCarthy D.E., Bolt D.M. et al. Assessing dimensions of nicotine dependence: an evaluation of the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) and the Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM). *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10 (6): 1009–1020. DOI: 10.1080/14622200802097563.
8. Moita J., Bárbara C., Cardoso J. et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (1): 146–151. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.04.003.
9. Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (2): 287–294. DOI: 10.1183/09031936.00082909.
10. Kuusisto K., Knuutila V., Saarnio P. Pre-treatment expectations in clients: impact on retention and effectiveness in outpatient substance abuse treatment. *Behav. Cogn. Psychother.* 2011; 39 (3): 257–271. DOI: 10.1017/S1352465810000846.
11. Calverley P.M.A., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 337–344. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4.
12. Tashkin D.P., Goodin T., Bowling A. et al. Effect of smoking status on lung function, patient-reported outcomes, and safety among COPD patients treated with glycopyrrolate inhalation powder: pooled analysis of GEM1 and GEM2 studies. *Respir. Res.* 2019; 20 (1):135. DOI: 10.1186/s12931-019-1112-0.
13. Tashkin D.P., Goodin T., Bowling A. et al. Effect of smoking status on lung function, patient-reported outcomes, and safety among patients with COPD treated with indacaterol/glycopyrrolate: Pooled analysis of the FLIGHT1 and FLIGHT2 studies. *Respir. Med.* 2019; 155: 113–120. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.019.
14. Barrecheguren M., Monteagudo M., Miravittles M. Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 36. DOI: 10.1038/s41533-018-0102-x.
15. Enright P. Don't prescribe tiotropium for smokers with an FEV₁ above 60% predicted. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 119–120. DOI: 10.3132/pcrj.2009.00014.
16. Vincken W., Aumann J., Chen H. et al. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 215–218. DOI: 10.2147/COPD.S51592.
17. Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M. et al. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018.
18. Maltais F., Hamilton A., Voß F., Maleki-Yazdi M.R. Dose determination for a fixed-dose drug combination: A phase II randomized controlled trial for tiotropium/olodaterol versus tiotropium in patients with COPD. *Adv. Ther.* 2019; 36 (4): 962–968. DOI: 10.1007/s12325-019-00911-y.

Поступила: 07.10.20

Принята к печати: 21.11.20

Received: October 7, 2020

Accepted for publication: November 21, 2020

Информация об авторах / Author Information

Куцаев Виталий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>)

Vitalii I. Kutsaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of family medicine, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>)

Осипов Дмитрий Александрович — аспирант кафедры семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 915-36-41; e-mail: dmitriylapka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-7922>)

Dmitriy A. Osipov, Postgraduate student, Department of Family Medicine, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (987) 915-36-41; e-mail: dmitriylapka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-7922>)

Участие авторов

Куцаев В.И. — идея исследования, написание и редактирование текста (50 %)

Осипов Д.А. — сбор и обработка материала, написание текста (50 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kutsaev V.I. — research idea, writing and editing the text (50%)

Osipov D.A. — collection and processing of the material, writing the text (50%)

Both authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

14–15 октября 2021 г. состоится Всероссийская школа по муковисцидозу (МВ) с международным участием «Муковисцидоз: из детства во взрослую жизнь» при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общероссийской общественной организации «Российское общество медицинских генетиков», Российского респираторного общества, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ») при информационной поддержке журнала «Пульмонология» и Благотворительного фонда «Острова» онлайн (online.cysticfibrosis.ru).

В научную программу школы включены вопросы современного подхода к диагностике и терапии МВ, организации центров МВ и мультидисциплинарной команды, динамического наблюдения больных МВ, перехода подростков из детской во взрослую клиническую сеть, а также обзор новых клинических рекомендаций по МВ, стандартов и приказов, применению CFTR-модуляторов, коронавирусной инфекции при МВ. Особое внимание будет уделено организации работы Регистра пациентов с МВ.

Председатели:

С.И. Куцев, С.Н. Авдеев, В.Л. Ижевская, Е.И. Кондратьева

Организационный комитет:

Т.Е. Гембицкая, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, А.Ю. Воронкова, Д.Г. Солдатов, М.Ю. Чернуха, О.В. Кондратенко, С.А. Красовский, О.Н. Пылаева

В школе примут участие педиатры, терапевты, пульмонологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, генетики, диетологи, клинические фармакологи, микробиологи, физиотерапевты / кинезитерапевты, научные сотрудники из различных регионов РФ, оказывающие помощь больным МВ.

Заявка по учебному мероприятию будет представлена Комиссии по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для НМО установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контакты:

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», научно-клинический отдел муковисцидоза: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (495) 111-85-80; (495) 587-33-66; факс: (495) 324-07-02

Кондратьева Елена Ивановна — руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: <84955873366@mail.ru>

Шерман Виктория Давидовна — секретарь оргкомитета; тел.: (495) 587-33-66 (администрация отделения муковисцидоза); e-mail: tovika@yandex.ru

Технический организатор:

ООО «КСТ Интерфорум»: 117485, Москва, ул. Обручева, 30 / 1, стр. 2

Директор по развитию — **Екатерина Коршунова**

Тел.: (495) 419-08-68, доб. 796; (903) 145-88-36

E-mail: e.korshunova@kstinterforum.ru