

Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества

С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов¹, А.С.Белевский², А.А.Визель³, С.К.Зырянов^{2,4}, Г.Л.Игнатова⁵, Н.П.Княжеская², И.В.Лещенко⁶, С.И.Овчаренко⁷, А.И.Синопальников⁸, И.Э.Степанян⁹, В.И.Трофимов¹⁰

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49;
- 4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, профессор, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdееv@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент МАКМАХ; тел.: (916) 634-65-52; e-mail: aisyn@list.ru

Степанян Игорь Эмильевич – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Н.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный пульмонолог Северо-Западного региона; тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Резюме

Основные задачи терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений – решаются при использовании комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХП). По результатам клинических исследований достоверное уменьшение одышки и снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ показано только при использовании фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон. Добавление к терапии бронхолитическими препаратами длительного действия ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) может быть показано только в случаях, когда на фоне проводимой терапии с использованием комбинации бронходилататоров длительного действия у больных ХОБЛ возникают повторные обострения, особенно при наличии бронхиальной астмы в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты. При повторных обострениях на фоне применения ДДАХП / ДДБА или тройной комбинации (ДДАХП / ДДБА / иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и включить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и т. п.). Уменьшение объема терапии, в частности отмена иГКС, возможны в случаях, когда препараты либо применялись не по показаниям, либо вызвали нежелательные эффекты. Пациентам с нетяжелой обструкцией бронхов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) \geq 50 %_{долж.}) без повторных обострений ХОБЛ иГКС могут быть отменены одновременно, при обязательном продолжении терапии бронхолитическими препаратами длительного действия. У пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}) без повторных обострений иГКС могут быть отменены постепенно, при ступенчатом уменьшении дозы в течение 3 мес. на фоне обязательного продолжения терапии фиксированной комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика, индакатерол / гликопирроний, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофимов В.И. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113

New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion

S.N.Avdееv¹, Z.R.Aisanov¹, A.S.Belevskiy², A.A.Vizel^{1,2}, S.K.Zyryanov^{2,4}, G.L.Ignatova⁵, N.P.Knyazhetskaya², I.V.Leshchenko⁶, S.I.Ovcharenko⁷, A.I.Sinopal'nikov⁸, I.E.Stepanyan⁹, V.I.Trofimov¹⁰

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadstaya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 3 – Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;
- 4 – City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia;
- 5 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;
- 6 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- 7 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 8 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya str. 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 9 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;
- 10 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Therapy, City Clinical Hospital 24, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Nadezhda P. Knyazhetskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (916) 634-65-52; e-mail: aisynt@list.ru

Igor' E. Stepanyan, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Abstract

Combination therapy with long-acting β_2 -agonists (LABA) and long-acting muscarinic antagonists (LAMA) can reduce symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the risk of future exacerbations. To date, the only fixed combination of long-acting bronchodilators, indacaterol/glycopyrronium, has demonstrated a significant reduction in dyspnea and in the risk of moderate and severe exacerbations of COPD in clinical trials when compared with the combination of salmeterol/fluticasone. Addition of inhaled steroids (ICS) to long-acting bronchodilators is recommended for patients with recurrent COPD exacerbations, especially in those with asthma-COPD overlap syndrome or history of elevated blood or sputum eosinophil levels. It is recommended to consider phenotype-specific therapy including roflumilast, N-acetylcysteine, and macrolides, in patients who continue to exacerbate despite being treated with LABA/LAMA or LABA/LAMA/ICS combinations. Withdrawal of inhaled corticosteroids is possible in patients with the low risk of exacerbation and in those with severe adverse events during ICS treatment. ICS should be withdrawn in a single step in patients with no repeated exacerbations during 12 months and with moderate bronchial obstruction ($FEV_1 \geq 50\%$ predicted). Stepwise withdrawal of ICS during 3 month with continuous dual bronchodilator therapy is recommended in COPD patients with severe bronchial obstruction ($FEV_1 < 50\%$ predicted) without frequent exacerbations in the previous year.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, prevention, indacaterol/glycopyrronium bromide, long-acting bronchodilators, combination therapy.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vizeľ A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Stepanyan I.E., Trofimov V.I. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 108–113 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113

Задачами современной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является контроль над симптомами заболевания и снижение риска обострений, что значительно улучшает прогноз [1]. Бронходилататоры короткого и длительного действия – ингаляционные β_2 -агонисты и М-холинолитики (антихолинергические препараты), а также теofilлин обеспечивают краткосрочное или продолжительное уменьшение симптомов ХОБЛ. Вместе с тем ни короткодействующие ингаляционные бронхолитические препараты, ни теofilлин, не способны снижать будущие риски обострений. Из средств бронхолитической терапии решать обе основные задачи терапии ХОБЛ – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений – способны только длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), а также их комбинации (ДДАХП / ДДБА).

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 4 фиксированных комбинации ДДАХП / ДДБА: гликопирроний / индакатерол (Ультибро® Бризхалер®), аклидиний / формотерол (Дуаклир® Джентуэйр®), тиотропий / олодатерол (Спиолто® Респимат®), умеклидиний / вилантерол (Аноро® Эллипта®). В клинических исследованиях [2–5] продемонстрирована не только значительная эффективность в отношении выраженности одышки, показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и качества жизни по сравнению с плацебо и их компонентами, но и безопасность данных комбинаций.

Показаны также значимые преимущества сочетания гликопиррония / индакатерола, тиотропия / олодатерола и умеклидиния / вилантерола по влиянию на прирост $ОФВ_1$ при сравнении с тиотропием [2, 4, 5] и комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) [6–8]. Аклидиний / формотерол в рандомизированных клинических исследованиях с тиотропием не сравнивался, но по сравнению с комбинацией флутиказона пропионат / салметерол результаты влияния на $ОФВ_1$ были сопоставимы [9].

Одышка – наиболее значимый симптом ХОБЛ; все современные бронхолитические препараты длительного действия направлены на уменьшение ее выраженности. Показано значимое снижение одышки при использовании комбинации тиотропий / олодатерол по сравнению с тиотропием [4], но данные сравнения с иГКС / ДДБА отсутствуют. Сопоставимые результаты по влиянию на одышку по сравнению как с тиотропием [5], так и с комбинацией флутиказона пропионат / салметерол на сегодняшний день продемонстрированы при использовании сочетания умеклидиний / вилантерол [8]. Пока не показано преимуществ влияния на одышку у больных ХОБЛ по сравнению с иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) комбинации аклидиний / формотерол [9]. По результатам клинических исследований достоверное уменьшение одышки по сравнению как с тиотропием [2, 10], так и с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) в настоящее время продемонстрировано только при использовании фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний [6].

У пациентов с выраженными симптомами (показатели модифицированной шкалы одышки – *Modified Medical Research Council* (mMRC) ≥ 2 или теста по оценке влияния ХОБЛ на состояние здоровья – *COPD Assessment Test* (CAT) ≥ 10) лечение ХОБЛ можно начинать с двойной бронходилатации, т. к. максимальная бронходилатация позволяет значительно облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни. Показано также, что у лиц с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями ($ОФВ_1 < 50\%$ долж.) двойная бронходилатация оказывала более выраженное действие, чем монотерапия бронхолитическим препаратом длительного действия. Так, по данным субанализа исследования SHINE продемонстрировано, что комбинированная терапия ДДАХП / ДДБА оказывала более значимое воздействие на функцию легких, чем монотерапия индакатеролом, тиотропием или гликопирронием: прирост $ОФВ_1$ в конце периода дозирования при лечении фиксированной

комбинацией индакатерол / гликопирроний составил по сравнению с плацебо 120 мл, тогда как при лечении индакатеролом, тиотропиумом или гликопирронием по сравнению с плацебо таковой составил лишь 40 мл [11].

Уменьшение частоты обострений – одна из важнейших задач базисной терапии, т. к. снижение риска обострений способствует замедлению прогрессирования заболевания и улучшению прогноза у больных ХОБЛ. Статистически достоверная разница (–14 %; $p = 0,0017$) при снижении риска всех обострений (легких, среднетяжелых и тяжелых) в сравнении с тиотропиумом продемонстрирована в случае терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА гликопирроний / индакатерол [12], вместе с тем преимуществ ни одной комбинации ДДАХП / ДДБА перед монотерапией тиотропиумом по влиянию на риск тяжелых обострений ХОБЛ не выявлено [4, 5, 9, 12].

В настоящее время представлены данные о влиянии на частоту обострений в сравнении с иГКС / ДДБА только 1 фиксированной комбинации 2 бронхолитических препаратов – индакатерола / гликопиррония. Основной целью 52-недельного рандомизированного двойного слепого исследования FLAME являлось доказательство по крайней мере меньшей эффективности индакатерола / гликопиррония по сравнению с салметеролом / флутиказоном. Продемонстрировано, что результаты терапии индакатеролом / гликопирронием не только не уступали, но и значимо превосходили таковые при использовании комбинации салметерол / флутиказон по всем исследуемым показателям (оценивались обострения, функция легких и качество жизни пациентов). Крайне важно, что в случае применения индакатерола / гликопиррония по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон снижалась частота как общего числа обострений (на 11 %; $p < 0,001$), так и среднетяжелых и тяжелых обострений (на 17 %; $p < 0,001$) у пациентов с ≥ 1 обострением ХОБЛ в предшествующий год и значением ОФВ₁ 25–60 %_{долж.} [13]. Из всех имеющихся на сегодняшний день фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА такие результаты показаны только для индакатерола / гликопиррония. Доказательства того, что при применении других комбинированных препаратов

будет получен аналогичный результат, пока отсутствуют. Проявят ли подобные эффекты в отношении снижения числа обострений другие фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, вероятно, продемонстрируют данные будущих исследований.

В таблице представлены косвенные сравнения ключевых конечных точек между комбинациями ДДБА / ДДАХП и ДДБА / иГКС.

В случае сохранения на фоне двойной бронходилатации частых обострений решение вопроса о дополнительной терапии (иГКС, муколитические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, макролиды) необходимо принимать с учетом фенотипа ХОБЛ (преимущественно эмфизематозный или бронхитический, а также фенотипы сочетаний бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ, ХОБЛ и бронхоэктазов и т. п.).

Тройная терапия (ДДБА / ДДАХП / иГКС) может быть назначена в случаях, когда повторные обострения сохраняются при терапии двумя бронходилататорами длительного действия (ДДБА / ДДАХП) или комбинацией иГКС / ДДБА. Терапию иГКС в комбинации с длительно действующими бронходилататорами следует рассматривать прежде всего у больных с сочетанием БА и ХОБЛ, а также с повышенными уровнями эозинофилов мокроты или периферической крови.

По результатам исследований [14–16], в которых изучалась тройная терапия, показано, что при добавлении к лечению тиотропиумом комбинации иГКС / ДДБА не только улучшались легочная функция и качество жизни, но и дополнительно снижалась частота обострений, особенно тяжелых. В недавних исследованиях [17, 18] продемонстрировано, что при добавлении гликопиррония к комбинации иГКС / ДДБА (беклометазона дипропионат / формотерол) у больных ХОБЛ также значительно улучшается ОФВ₁ и снижается частота обострений. Тем не менее требуется дальнейшее изучение тройной терапии.

К нежелательным эффектам иГКС относятся кандидоз полости рта и осиплость голоса. Кроме того, при применении иГКС у пациентов с ХОБЛ увеличивается риск развития пневмонии, катаракты, остеопороза и переломов [19–23]. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении

Таблица

Косвенное сравнение ключевых конечных точек между комбинациями длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов / ингаляционных глюкокортикостероидов (по данным прямых сравнительных исследований)

Table

Indirect comparison of primary end-points for long-acting β_2 -agonists/long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists/inhaled corticosteroids (according to direct comparisons)

Наименование лекарственного препарата	ОФВ ₁	TDI	Частота обострений
	по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказона пропионат		
Индакатерол / гликопирроний	Значимое улучшение [6]	Значимое улучшение [6]	Значимое снижение [12]
Умеклидиний / вилантерол	Значимое улучшение [8]	Разницы нет [8]	Не исследовалось
Тиотропиий / олодатерол	Значимое улучшение [7]	Не исследовалось	Не исследовалось
Акклидиний / формотерол	Разницы нет [9]	Разницы нет [9]	Разницы нет [9]

Примечание: TDI (Transitional Dyspnoea Index) – динамический индекс одышки.

не только флутиказона пропионата, но и других иГКС [24]. Установлено [25], что при назначении пациентам с респираторной патологией иГКС повышался риск развития сахарного диабета.

В случае неэффективности и / или назначения не по показаниям иГКС необходимо отменить. Существуют варианты одновременной и постепенной отмены иГКС. Одновременная отмена иГКС возможна в случае умеренных нарушений бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 \geq 50 \%_{\text{долж.}}$), при отсутствии показаний к иГКС и их применении в низких или средних дозах [26]. Если пациент, особенно с тяжелыми обструктивными нарушениями ($ОФВ_1 < 50 \%_{\text{долж.}}$), получает комбинированную терапию, в состав которой входят высокие дозы иГКС, то их отмену следует проводить постепенно (каждые 6–12 нед.), переходя с высоких доз на средние, а затем — со средних на низкие дозы с последующей отменой препарата [27]. Отмену иГКС необходимо проводить на фоне применения комбинации длительно действующих бронхолитических препаратов, контроль над состоянием пациента следует осуществлять каждые 3–6 мес. [28].

Заключение Совета экспертов

Таким образом, Советом экспертов представлены следующие выводы:

- при двойной бронходилатации фиксированной комбинацией индакатерол / гликопирроний продемонстрировано улучшение функции легких, уменьшение одышки и снижение частоты обострений ХОБЛ по сравнению как с тиотропием, так и с комбинацией иГКС / ДДБА. Это свидетельствует о доказанной эффективности индакатерола / гликопиррония и его преимуществах перед стандартной терапией в достижении краткосрочных и долгосрочных целей терапии ХОБЛ;
- у больных с ≥ 1 обострением в течение 1 года и значениями $ОФВ_1$ 25–60 $\%_{\text{долж.}}$ в исследовании FLAME при применении комбинации индакатерол / гликопирроний более эффективно уменьшался риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с комбинацией иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол), поэтому терапия с использованием комбинации индакатерол / гликопирроний предпочтительна у больных ХОБЛ с повторными обострениями при отсутствии в анамнезе БА или выраженной эозинофилии мокроты или периферической крови. Результаты исследования FLAME являются специфичными для фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония и не могут быть в полной мере экстраполированы на другие фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА;
- старт регулярной терапии двойной комбинацией бронходилататоров длительного действия показан больным ХОБЛ с выраженными симптомами — одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. При максимальной бронходилатации уменьшается одышка, повышаются переносимость физических нагрузок и качество жизни

симось физических нагрузок и качество жизни пациентов. При анализе данных клинических исследований показано преимущество двойной бронходилатации перед монотерапией бронхолитическими препаратами длительного действия — у больных со значительными нарушениями бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 < 50 \%_{\text{долж.}}$) в большей степени улучшается показатель $ОФВ_1$;

- добавление иГКС к терапии бронхолитическими препаратами длительного действия у больных ХОБЛ может осуществляться только в случаях, когда на фоне терапии с использованием двойной комбинации бронходилататоров длительного действия возникают повторные обострения ХОБЛ, особенно при наличии у больного БА в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты;
- при повторных обострениях на фоне двойной бронходилатации ДДАХП / ДДБА или тройной терапии (ДДАХП / ДДБА / иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и включить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и т. д.);
- уменьшение объема терапии, в частности отмена иГКС, возможна в случаях, когда они применялись не по показаниям, либо вызвали нежелательные эффекты. Пациентам с нетяжелой обструкцией бронхов ($ОФВ_1 \geq 50 \%_{\text{долж.}}$) без повторных обострений ХОБЛ иГКС могут быть отменены одномоментно при обязательном продолжении терапии бронхолитическими препаратами длительного действия. У пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости ($ОФВ_1 < 50 \%_{\text{долж.}}$) без повторных обострений иГКС могут быть отменены постепенно, при ступенчатом уменьшении дозы в течение 3 мес. на фоне обязательного продолжения терапии фиксированными комбинациями ДДАХП / ДДБА;
- планируется проведение дальнейших исследований по применению комбинации 2 бронхолитических препаратов при ХОБЛ, включающих иные комбинации, состоящие из других бронхолитических средств. Доказательная база на сегодняшний день полностью отражена в представленной статье.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2017. www.goldcopd.org. Accessed February 26, 2017.
2. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
3. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD):

- a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
4. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
 5. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
 6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
 7. Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 193–205. DOI: 10.2147/COPD.S95055.
 8. Singh D., Worsley S., Zhu C.Q. et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 91. DOI: 10.1186/s12890-015-0092-1.
 9. Vogelmeier C.F., Paggiaro P.L., Dorca J. et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1030–1039. DOI: 10.1183/13993003.00216-2016.
 10. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
 11. Chapman K.R., Bateman E.D., Chen H. et al. QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of previously prescribed medications and COPD severity: A subgroup analysis from the SHINE and ILLUMINATE studies. *J. COPD F.* 2015; 2 (1): 48–60. DOI: 10.15326.
 12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209.
 13. Wedzicha J.A. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Eng. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
 14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152.
 15. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
 16. Karner C., Cates C.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (3): CD008532. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub2.
 17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388: 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
 18. Singh D., Schröder-Babo W., Cohuet G. et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). *Respir. Med.* 2016; 114: 84–90. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.018.
 19. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
 20. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD003794. DOI: 10.1002/14651858.CD003794.pub3.
 21. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
 22. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting β_2 -agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *Br. Med. J.* 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
 23. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
 24. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
 25. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
 26. Ferreira A.J. et al. COPD: A stepwise or a hit hard approach? *Rev. Port. Pneumol.* 2016; 22 (4): 214–221. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.12.012.
 27. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 593–599. DOI: http://10.1016/j.rmed.2014.01.002.
 28. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10 (1): 2535–2548. DOI: 10.2147/COPD.S93321.

Поступила 28.02.17
Received February 28, 2017