

Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких.

Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

С.Н.Авдеев^{1,2}, А.С.Белевский³, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко¹, А.И.Синопальников⁴, А.А.Визель⁶, А.В.Емельянов⁷, А.В.Жестков⁸, К.А.Зыков^{2,9}, Н.А.Кузубова^{10,11}, Г.Г.Прозорова¹², Б.А.Черняк¹³, Н.Л.Шапорова¹⁰, Е.И.Шмелев¹⁴

- 1 – 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;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – 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;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49;
- 7 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;
- 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;
- 11 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Санкт-Петербург, пер. Лазаретный, 4;
- 12 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10;
- 13 – Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 14 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии 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

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного 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

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

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

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент МАКМАХ; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.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. (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Самара, тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Зыков Кирилл Алексеевич — д. м. н., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, заведующий лабораторией пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Городского пульмонологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Введенская городская клиническая больница», тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Прозорова Галина Гаральдовна — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 252-03-80; e-mail: prozorovagg@gmail.com

Черняк Борис Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Шапорова Наталия Леонидовна — д. м. н., профессор, декан факультета послевузовского образования, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-95; e-mail: shapnl@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Резюме

Значение обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) для течения и прогноза заболевания зависит от степени их тяжести. Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения. Клинические исследования, при проведении которых изучалось влияние ингаляционной терапии на риск обострений ХОБЛ, существенно различались между собой по важным параметрам, при этом характеристики пациентов в реальной клинической практике отражались неполностью. До настоящего времени не отмечено превосходства терапии другими ингаляционными препаратами, в т. ч. комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинэргических препаратов / ДДБА, над монотерапией тиотропием по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений. В исследовании DYNAGITO впервые показано преимущество комбинации тиотропий / олодатерол перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ, при этом группы не различались по частоте и спектру нежелательных явлений, в т. ч. сердечно-сосудистых. Эффективная бронходилатационная терапия, одновременно обеспечивающая облегчение одышки и профилактику обострений, должна назначаться всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у лиц с частыми обострениями ХОБЛ должна быть индивидуальной в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика, ингаляционные препараты, бронходилататоры длительного действия, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды, тиотропий / олодатерол.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Визель А.А., Емельянов А.В., Жестков А.В., Зыков К.А., Кузубова Н.А., Прозорова Г.Г., Черняк Б.А., Шапорова Н.Л., Шмелев Е.И. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-3-368-380

Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy.

A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society

Sergey N. Avdeev^{1,2}, *Andrey S. Belevskiy*³, *Zaurbek R. Aisanov*³, *Vladimir V. Arkhipov*⁴, *Igor' V. Leshchenko*⁵, *Svetlana I. Ovcharenko*¹, *Aleksandr I. Sinopal'nikov*⁴, *Aleksandr A. Vizel*⁶, *Aleksandr V. Emel'yanov*⁷, *Aleksandr V. Zhestkov*⁸, *Kirill A. Zykov*^{2,9}, *Natal'ya A. Kuzubova*^{10,11}, *Galina G. Prozorova*¹², *Boris A. Chernyak*¹³, *Nataliya L. Shaporova*¹⁰, *Evgeniy I. Shmelev*¹⁴

1 – I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): 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 State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

6 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic;

7 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

8 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia;

9 – A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia;

10 – Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;

- 11 – Vvedenskaya State City Teaching Hospital of Saint-Petersburg; per. Lazaretnyy 4, Saint Petersburg, 191180, Russia;
- 12 – N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia;
- 13 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia;
- 14 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, 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 Federal First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

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

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

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkipov@gmx.us

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

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

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Aleksandr A. Vizel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Kirill A. Zыkov, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Academic Affairs and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Laboratory of Pulmonology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 413-61-50; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Vvedenskaya State City Teaching Hospital of Saint-Petersburg; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Galina G. Prozorova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine) and Medical Expertise, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 252-03-80; e-mail: prozorovagg@gmail.com

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Nataliya L. Shaporova, Doctor of Medicine, Professor, Dean of Faculty of Postgraduate Physician's Training; Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-95; e-mail: shapnl@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract

An impact of acute exacerbation of COPD (AECOPD) on the course and the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease depends on severity of the exacerbation. Moderate and severe exacerbations are considered as clinically significant events. Clinical studies investigating a role of inhalational therapy for the risk of AECOPD differed significantly in important parameters and the patients involved were not fully described in the real clinical practice. Tiotropium alone did not demonstrate any benefit over other inhalational therapies, such as inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist (ICS/LABA) combinations and long-acting muscarinic antagonist (LAMA)/LABA combinations, for risk reduction of moderate to severe exacerbations. A benefit of tiotropium/olodaterol combination over tiotropium for the reduction of risk of clinically significant exacerbations was first shown in DYNAGITO study; patients' groups in this study did not differ in a rate and a spectrum of adverse events including cardiovascular events. An efficient bronchodilating therapy should be administered to all patients with COPD as it could improve dyspnea and prevent exacerbations. Further escalation of treatment in patients with frequent exacerbations of COPD should be personalized according to clinical course and causes of AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, prevention, inhalational therapy, long-acting bronchodilators, tiotropium, inhaled corticosteroids, tiotropium/olodaterol.

For citation: Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Vizel' A.A., Emel'yanov A.V., Zhestkov A.V., Zыkov K.A., Kuzubova N.A., Prozorova G.G., Chernyak B.A., Shaporova N.L., Shmelev E.I. Possibilities to prevent acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using inhalational therapy. A Report of Expert Panel of Russian Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 368–380 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380

Методология подготовки Заключения

26.03.18 в Москве состоялся Совет экспертов Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» (РРО) под председательством С.Н.Авдеева и А.С.Белевского с международным участием; были приглашены специалисты в соответствии с профилем их научной экспертизы в области терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Проект Заключения разрабатывался для обсуждения на Совете экспертов РРО рабочей группой в составе С.Н.Авдеева, З.Р.Айса-

нова, В.В.Архипова, А.С.Белевского, И.В.Лешенко, С.И.Овчаренко и А.И.Синопальникова. После очного обсуждения на Совете проект Заключения был утвержден с изменениями. Основной текст публикации подготовлен Рабочей группой и согласован с участниками Совета. Таким образом, в публикации отражено мнение всех авторов.

Обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и имеют большое значение при рассмотрении клинической картины заболевания и его прогноза [1].

Спустя 3,6 года после тяжелого обострения ХОБЛ риск летального исхода с высокой вероятностью прогнозируется почти у 50 % пациентов [2]. Вариабельность частоты обострений ХОБЛ достаточно широка. Согласно результатам наблюдательного исследования DACCORD, у 26 % больных ХОБЛ как в анамнезе, так и через 1 год наблюдения на фоне базисной терапии отмечено ≥ 1 обострения, и только у 5 % выявлено ≥ 2 обострений [3]. По данным российского исследования SUPPORT установлено наличие частых обострений у 56 % пациентов с ХОБЛ, необходимость в госпитализации отмечена у 48 % [4]. Доказано, что одним из ключевых predisposing к обострению факторов является наличие обострений в анамнезе [5].

Обострения ХОБЛ являются гетерогенными событиями, вызванными комплексными взаимодействиями между организмом больного, респираторными вирусами, бактериями и внешними поллютантами, которые приводят к усилению воспалительной реакции [6]. В целом вирусные и бактериальные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений ХОБЛ [7, 8]. Приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев обострений не удается выявить их причину [7]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей также может являться причиной развития обострений ХОБЛ [9, 10]. В ряде исследований продемонстрировано, что рост числа эозинофилов крови ассоциирован с увеличением риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [9], а также с повышенным риском повторных госпитализаций вследствие обострений [10].

Установлено снижение риска обострений ХОБЛ под действием лекарственных препаратов разных классов, однако, вероятно, способность препаратов оказывать влияние на обострения может отличаться у пациентов различных групп [11, 12]. На Совете экспертов рассматривались доказательная база и сравнительная эффективность в отношении предупреждения обострений ХОБЛ ингаляционных препаратов следующих классов:

- длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП);
- длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА);
- комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА;
- комбинации длительно действующих бронходилататоров (ДДАХП / ДДБА)

Оценка тяжести обострений и подход к их анализу в исследованиях

Несмотря на растущее число доказательств значимости влияния повторно переносимых обострений заболевания на течение и исходы ХОБЛ, до настоящего времени о многих случаях обострений, особенно легких, пациенты не сообщают врачам [13]. Это, в свою очередь, затрудняет поиск оптимальных путей профилактики обострений ХОБЛ.

Трудности в изучении риска обострений ХОБЛ объясняются целым рядом обстоятельств – отсут-

ствием унифицированного определения обострения ХОБЛ, сложностью объективного выявления легких обострений, подверженностью частоты обострений сезонным колебаниям, разнообразием методологических подходов к их выявлению и др. [1]. Для оценки частоты обострений используются методы, основанные на оценке:

- событий (*event-based*) – учет незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций, изменений в терапии – назначение системных ГКС (сГКС) и / или антибактериальных препаратов (АБП);
- выраженности и стойкости усугубления симптомов – вопросники CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*), CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ, SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ; EXACT (*Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool*) и т. п.;
- данных электронных дневников и приложений для смартфонов [14, 15].

Следует отметить, что согласованные минимальные клинически значимые различия в отношении обострений ХОБЛ отсутствуют.

Значение обострений для течения и прогноза ХОБЛ зависит от их тяжести. Среднетяжелыми являются обострения, в случае которых требуется существенное изменение терапии (назначение сГКС и / или АБП), а тяжелыми – госпитализации [1]. **Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения. Такие обострения поддаются более адекватной оценке, в отличие от легких обострений, критерии которых определены хуже и более вариабельны.**

При оценке влияния того или иного вида терапии на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ следует иметь в виду, что к категории пациентов со стабильно частыми (≥ 2 за 12 мес.) и / или тяжелыми обострениями на протяжении ≥ 2 лет подряд относится сравнительно небольшое число больных, которое уменьшается по мере внедрения более эффективной терапии. В частности в исследовании ECLIPSE в течение 3 последовательных лет обострения ХОБЛ были зафиксированы всего у 12 % пациентов [16].

При оценке эффективности подходов к предотвращению обострений ХОБЛ необходимо учитывать, что эти клинические исследования существенно различались между собой по важным параметрам (селекция пациентов по тяжести, частота обострений, исходная терапия, лечение во вводимом периоде, тяжесть оцениваемых обострений, длительность наблюдения, общности статистического анализа).

Значение терапии во вводимом периоде подробно рассматривалось в работе S.Suissa [17], где подчеркивалось, что если в вводимом периоде всем пациентам назначается препарат того же класса, что и один из изучаемых препаратов, то возможна систематическая ошибка. Это объясняется тем, что больные, хуже отвечающие на терапию, использованную во вводимом периоде, с большей вероятностью будут

отсеяны еще до рандомизации, и выборка будет искусственно обогащена отвечающими на этот препарат.

Выборка пациентов в большинстве исследований не вполне отражает их характеристики в реальной клинической практике (критериям включения соответствуют всего около 3–5 % больных ХОБЛ общей популяции) [18]. Например, с учетом критериев включения в исследование FLAME в нем могли принять участие < 4 % пациентов, с которыми врач сталкивается в повседневной практике [18, 19].

Помимо этого, **влияние терапии на риск обострений изучается у пациентов без частых обострений, поэтому наблюдаемые в исследованиях различия имеют малое клиническое значение.** Так, хотя по критериям включения в исследование FLAME [19] все больные должны были иметь анамнез обострений за прошедший год, лишь у 19 % из них отмечены частые (≥ 2 в год) и / или тяжелые обострения, в связи с чем результаты данного исследования в меньшей степени могут быть экстраполированы на фенотип ХОБЛ с частыми обострениями.

В большинстве исследований риска обострений ХОБЛ критериями исключения служат сердечно-сосудистые заболевания и электрокардиографические нарушения; между тем эта патология является наиболее распространенной коморбидностью у больных ХОБЛ, что ограничивает возможность переноса полученных в подобных исследованиях результатов на общую популяцию.

Сравнительная эффективность ингаляционных препаратов различных классов в отношении предупреждения обострений ХОБЛ

Длительно действующие антихолинергические препараты по сравнению с длительно действующими β_2 -агонистами

Среди существующих ДДАХП (тиотропий (ТИО), гликопирроний (ГЛИ), аclidиний и умеклидиний (УМ)) самой большой доказательной базой по влиянию на обострения ХОБЛ обладает тиотропий [1], который выпускается в ингаляционных устройствах двух видов – порошок ингалятор Хандихалер и жидкостный ингалятор Респимат.

Влияние тиотропия на риск обострений ХОБЛ изучено в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), при этом одним из крупнейших является 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование UPLIFT, которое проводилось в 487 центрах 37 стран мира, в т. ч. в России. В указанное исследование были включены пациенты ($n = 5\,993$) с ХОБЛ от средней до крайне тяжелой степени [20]. Впервые в этом исследовании больным разрешалось принимать все необходимые для лечения ХОБЛ препараты, кроме М-холинолитических. Показано, что при добавлении к обычной терапии тиотропия (в ингаляторе Хандихалер) риск клинически значимых обострений ХОБЛ на протяжении 4 лет уменьшается на 14 %, риск серьезных осложнений (сердечной недостаточности – на 41 %, инфаркта миокарда – на 29 %, дыха-

тельной недостаточности – на 31 %), риск смерти от всех причин на протяжении 4 лет – на 13 %.

В 48-недельном исследовании ($n = 3\,991$), проведенном в 336 центрах 31 страны, также доказано положительное влияние на риск обострений тиотропия в ингаляторе Респимат (5 мкг в сутки) у лиц с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 60 %_{долж.} [21]; при этом риск обострений по сравнению с плацебо снижался на 31 %, риск госпитализаций вследствие обострений ХОБЛ – на 27 %.

Первое прямое сравнение ДДАХП с ДДБА по влиянию на частоту обострений проведено в двойном слепом с двойной плацебо-маскировкой исследовании РОЕТ ($n = 7\,736$), где терапия тиотропием (Хандихалер) сопоставлялась с таковой ДДБА (салметерол) [22]. Исследование проводилось в течение 1 года; в него были включены пациенты со среднетяжелой – крайне тяжелой ХОБЛ, у которых отмечено хотя бы 1 среднетяжелое / тяжелое обострение за предыдущий год. Исходно 53 % больных получали ИГКС. Первичной конечной точкой служило время до 1-го обострения, вторичные конечные точки включали время до 1-го тяжелого обострения, число пациентов с обострениями и общее число обострений. При терапии тиотропием время до 1-го обострения по сравнению с салметеролом увеличилось на 17 %, до 1-го тяжелого обострения – на 28 %. Кроме этого, при терапии тиотропием снижалась частота всех обострений на 11 %, частота тяжелых обострений – на 27 % в течение 1 года. Таким образом, тиотропий оказался значительно эффективней, чем салметерол в отношении всех конечных точек по обострениям.

В исследовании INVIGORATE сравнивались 2 бронходилататора с 24-часовой длительностью действия – тиотропий (Хандихалер) и ДДБА индакатерол (ИНД) 150 мкг через порошок ингалятор Бризхалер [23]. В этом многоцентровом РКИ с двойной плацебо-маскировкой ($n = 3\,444$) длительностью 1 год принимали участие лица с показателем $ОФВ_1$ 30–50 %_{долж.} и хотя бы 1 среднетяжелым / тяжелым обострением за предыдущий год. Сравнение частоты обострений было вторичной конечной точкой; при этом показано, что тиотропий эффективнее, чем ИНД предотвращает обострения: время до 1-го среднетяжелого / тяжелого обострения на протяжении 20 нед. было больше в группе ТИО (разница рисков – 26 %), а риск развития всех обострений был ниже на 29 %.

По результатам анализа Кохрановского систематического обзора [24], в котором сравнивалась терапия тиотропием и ДДБА на большом клиническом материале, включающем 4 контролируемых РКИ с салметеролом ($n = 8\,936$), формотеролом (1 РКИ; $n = 431$) и индакатеролом (2 РКИ; $n = 2\,856$), показано следующее:

- частота обострений ХОБЛ при терапии ТИО оказалась на 14 % меньше, чем при применении ДДБА;
- число нежелательных явлений (НЯ) при применении ТИО оказалась на 12 % меньше, чем при назначении ДДБА;
- влияние на $ОФВ_1$ у ТИО и ДДБА не различается.

Таким образом, при приеме ДДАХП достоверно уменьшается риск обострений – в большей степени, чем при терапии ДДБА. Внутри класса ДДАХП наибольшей доказательной базой по влиянию на обострения располагает тиотропий.

ИГКС / ДДБА по сравнению с ДДАХП и комбинациями ДДАХП / ДДБА

В исследовании INSPIRE изучалось влияние салметерола / флутиказона пропионата (С / ФП) в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сутки (Мультидиск) ($n = 658$), в сравнении с ТИО 18 мкг в сутки (Хандихалер) ($n = 665$) на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (первичная конечная точка) в течение 2 лет [25]. В исследование были включены пациенты с тяжелой / крайне тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 < 50\%$ долж.) и обострениями ХОБЛ в анамнезе (как минимум 1 обострение за предшествующие 12 мес.), а также с одышкой ≥ 2 балла по шкале mMRC. INSPIRE – единственное исследование, в котором проводилось прямое сравнение фиксированной комбинации С / ФП и ТИО.

Во время вводного периода (1 мес.) все пациенты получали преднизолон 30 мг в сутки и салметерол 50 мкг 2 раза в сутки. Не разрешалось использовать метилксантины, иГКС, ДДБА, сГКС, антилейкотриеновые препараты и интраназальные ГКС. Сальбутамол использовался в качестве препарата для купирования симптомов.

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ не различалась ($p = 0,913$) между группами больных, которые лечились С / ФП или ТИО (рис. 1). При этом ТИО достоверно лучше предупреждал обострения, при которых потребовалось назначение антибактериальной терапии, а комбинация иГКС / ДДБА – обострения, при которых назначались сГКС. В целом у 39 % пациентов в исследовании INSPIRE обострений не зарегистрирова-

но. Доля больных с обострениями ХОБЛ, при которых потребовалась госпитализация, составила 16 % в группе С / ФП и 13 % – при терапии ТИО ($p = 0,085$).

Таким образом, терапия С / ФП и ТИО привела к одинаковому снижению частоты обострений ХОБЛ, но разными механизмами. ТИО продемонстрировал способность снижать частоту обострений в отсутствие прямой противовоспалительной активности (уровни интерлейкина-6, миелопероксидазы, С-реактивного белка в группах ТИО и плацебо статистически достоверно не различались) [26].

В исследовании FLAME [19] продемонстрировано превосходство комбинации ДДАХП / ДДБА (ГЛИ / ИНД) над комбинацией иГКС / ДДБА (С / ФП) по влиянию на обострения ХОБЛ различной тяжести.

В дальнейшем это же подтверждено по результатам Кохрановского метаанализа 11 РКИ ($n = 9\ 839$); при этом доказано достоверное превосходство ДДАХП / ДДБА над иГКС / ДДБА по снижению риска обострений ХОБЛ на 18 % (отношение шансов (ОШ) – 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,70–0,96; $p = 0,01$) [27].

Преимущество использования ДДАХП / ДДБА по сравнению с иГКС / ДДБА по снижению риска среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ подтверждается результатами других многоцентровых исследований, опубликованных в систематическом обзоре 23 РКИ ($n = 20\ 185$) (см. таблицу) [28].

В целом при использовании комбинации ДДАХП / ДДБА риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ ниже на 18 % по сравнению с иГКС / ДДБА, а частота НЯ – меньше на 6 % [28]. Кроме того, при использовании ДДАХП / ДДБА показан меньший (на 43 %) риск развития пневмонии по сравнению с лечением иГКС / ДДБА (ОШ – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,42–0,79; $p = 0,0006$) [27]. Продemonстрирован также более низкий (на 17 %) риск прекращения лече-

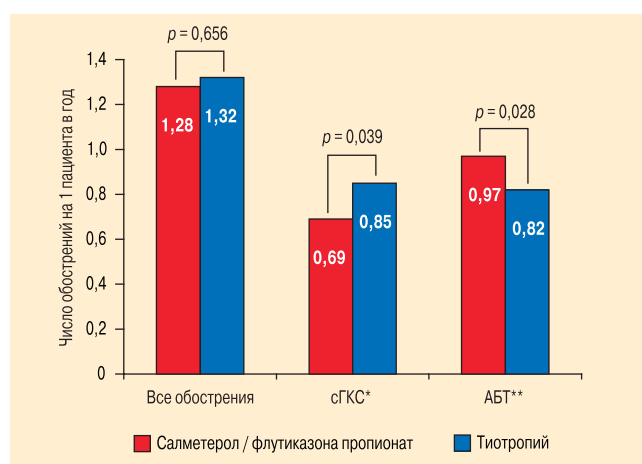


Рис. 1. Влияние тиотропия и салметерола / флутиказона пропионата на риск обострений хронической обструктивной болезни легких [26]

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; АБТ – антибактериальная терапия; обострения, при которых потребовалось назначение: * – сГКС, ** – АБТ.

Figure 1. Effects of tiotropium and salmeterol/fluticasone on a risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [26]

Notes. Exacerbations of COPD with the need in; *, systemic glucocorticosteroids; **, antibacterial therapy.

Таблица
Влияние комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов на риск среднетяжелых и тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких [28]
Table
Effects of LAMA/LABA combinations and ICS/LABA combinations on the risk of moderate to severe exacerbations of COPD [28]

Исследование	ДДАХП / ДДБА, n	иГКС / ДДБА, n	ОШ (95%-ный ДИ)	Снижение риска обострений, %
[19]	1 651	1 656	0,84 (0,77–0,90)	16,0
[29]	372	369	0,69 (0,49–0,98)	31,0
В целом	2 023	2 026	0,82 (0,75–0,91)	18,0

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ния двойными бронходилататорами из-за серьезных НЯ по сравнению с иГКС / ДДБА (ОШ – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,69–0,99) [28].

По результатам данного метаанализа установлено, что ДДАХП / ДДБА обеспечивают более высокую эффективность и безопасность по сравнению с иГКС / ДДБА у пациентов со стабильной ХОБЛ, в т. ч. по влиянию на риск обострений, при этом отмечен их потенциал в качестве терапии первой линии для этой группы больных.

Таким образом, в отношении предупреждения обострений ХОБЛ комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией ДДАХП (тиотропий) и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА.

Комбинации ДДАХП / ДДБА по сравнению с тиотропием

Сегодня нет прямых сравнительных исследований по применению разных комбинаций ДДАХП / ДДБА в параллельных группах. Однако все новые препараты этого класса сравнивались с тиотропием, который в последние годы рассматривается в качестве «золотого стандарта» терапии ХОБЛ [1]. Поэтому только сравнительные исследования с тиотропием позволяют косвенно судить о преимуществах и недостатках отдельных комбинированных препаратов. Следует отметить, что в большинстве исследований комбинации ДДАХП / ДДБА сравнивались с тиотропием в виде порошкового ингалятора, и лишь в исследованиях комбинации тиотропий / олодатерол (ТИО / ОЛО) в качестве препарата сравнения применялся тиотропий Респимат.

Комбинации ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД в исследованиях продолжительностью 24–26 нед. обеспечивают умеренный (50–90 мл), но статистически значимый прирост минимального (предбронходилатационного) ОФВ₁ по сравнению с тиотропием [30–32]. При сравнении комбинации умеклидиний / вилантерол (УМ / ВИЛ) с тиотропием через 24 нед. уровень ОФВ₁ оказался выше в группе УМ / ВИЛ, однако этот результат не был статистически достоверным [33]. Различия в уровне ОФВ₁ между гликопирронием / формотеролом (ГЛИ / ФОР) и тиотропием оказались незначительными (21 мл) и недостоверными [34].

ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД достоверно уменьшают выраженность одышки (по шкале динамического индекса одышки TDI) по сравнению с тиотропием [35–37]. В исследованиях УМ / ВИЛ, напротив, достоверного влияния комбинации на одышку по сравнению с монотерапией тиотропием не выявлено [33].

При назначении комбинации ТИО / ОЛО улучшается качество жизни больных ХОБЛ по сравнению с ТИО [35], при этом средние различия по SGRQ достигали 2,5 балла ($p < 0,05$). Сопоставимые результаты получены в сравнительных исследованиях ГЛИ / ИНД с ТИО [30, 32]. При сравнении ГЛИ / ФОР и ТИО [34] статистически значимых отличий не выявлено.

По данным исследования VIVACITO показано, что при терапии ТИО / ОЛО достоверно уменьша-

ется гиперинфляция легких (остаточный объем и функциональная остаточная емкость) по сравнению с тиотропием [38]. В сходном по дизайну исследовании BRIGHT при терапии ГЛИ / ИНД эти показатели также снижались по сравнению с плацебо, но динамика по сравнению с тиотропием оказалась статистически недостоверной [39].

В ряде исследований оценивался риск развития обострений ХОБЛ при терапии тиотропием или комбинацией ДДАХП / ДДБА.

В исследовании SPARK ($n = 2\,224$) изучалась частота обострений (легких, среднетяжелых и тяжелых) у больных ХОБЛ при терапии ГЛИ / ИНД, гликопирронием или тиотропием (назначался в незащепленном режиме) на протяжении 64 нед. [30]. При этом не показано преимущества применения комбинации ГЛИ / ИНД по сравнению с ТИО по частоте среднетяжелых / тяжелых обострений (относительный риск (ОР) – 0,90; $p = 0,096$), а частота тяжелых обострений в группе ТИО оказалась даже численно меньше, чем в группе комбинации (статистически недостоверно).

В сравнительном исследовании SHINE [32] также не обнаружено преимуществ использования комбинации ГЛИ / ИНД по сравнению с монотерапией тиотропием по среднему числу обострений и числу тяжелых обострений за 24 нед. лечения (поскольку оценка обострений не входила в число конечных точек, то статистический анализ не проводился).

В 2 сравнительных исследованиях применения комбинации УМ / ВИЛ в сравнении с монотерапией умеклидинием и ТИО у больных ХОБЛ ($n = 2\,332$) также не показано преимуществ комбинации по сравнению с ТИО по влиянию на риск обострений ХОБЛ (ОР – 1,1; $p = 0,71$ и ОР – 1,0; $p = 1,0$) [33].

Сравнение комбинации ТИО / ОЛО с тиотропием в отношении среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ проведено в исследовании DYNAGITO [40], которое подробно рассматривается в следующем разделе данной публикации. В этом исследовании в группе комбинированной терапии число обострений оказалось достоверно ниже, чем в группе тиотропия.

Таким образом, при терапии практически всеми комбинациями ДДАХП / ДДБА по сравнению с тиотропием достоверно увеличивается ОФВ₁. Улучшать качество жизни и уменьшать одышку по сравнению с ТИО способны только комбинации ТИО / ОЛО и ГЛИ / ИНД, тогда как для других комбинаций влияние на симптомы и качество жизни по сравнению с тиотропием оказалось незначительным и недостоверным. Способность уменьшать гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ по сравнению с монотерапией тиотропием доказана только для ТИО / ОЛО.

До появления результатов исследования DYNAGITO не доказано превосходства над тиотропием ни одной из комбинаций ДДАХП / ДДБА по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ.

Что добавляет исследование DYNAGITO в парадигму лечения ХОБЛ?

В последние годы накоплен большой массив данных о влиянии различных ингаляционных препаратов на риск обострений ХОБЛ, в т. ч. возможных преимуществах в этом отношении комбинированной бронхорасширяющей терапии ДДАХП / ДДБА [19, 28, 30]. Однако при этом отсутствуют убедительные доказательства того, что какая-либо фармакотерапия имеет преимущество перед монотерапией тиотропием в рамках специально организованного двойного слепого РКИ, где основным критерием эффективности (первичной конечной точкой) служило бы количество среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [30, 32, 33].

В связи с этим особенно интересным представлялся вопрос: будет ли комбинация, включающая в качестве одного из компонентов именно тиотропий, иметь значимые отличия от монотерапии тиотропием? Другими словами, обусловит ли добавление к тиотропию олодатеола большую эффективность терапии по предотвращению среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ?

Для ответа на этот вопрос проведено исследование DYNAGITO – 52-недельное двойное слепое РКИ в параллельных группах с активным контролем, целью которого явилось изучение влияния комбинации ТИО / ОЛО на среднетяжелые и тяжелые обострения ХОБЛ по сравнению с тиотропием (оба препарата назначались в виде ингалятора Респимат) [40]. Этим исследованием завершилась глобальная программа клинических исследований ТИО / ОЛО под названием TOVITO, включавшая 8 исследований, направленных на изучение различных конечных точек.

Исходно в исследование были включены пациенты ($n = 7\,903$) из 51 страны со всех континентов, 7 882 из которых были рандомизированы, 7 880 получали исследуемый препарат, что указывает на глобальную применимость данных для совокупности больных ХОБЛ. Самой большой оказалась популяция из России, что подчеркивает практическую значимость полученных результатов для нашей страны.

Особенности дизайна исследования DYNAGITO (критерии включения и исключения, отсутствие вводного (*run-in*) периода, разрешенная предшествующая терапия и терапия на протяжении исследования, отсутствие статистической коррекции и др.) увеличивают применимость его результатов к реальной клинической практике.

Критерии включения и исключения, будучи менее строгими, позволили включать больше пациентов, соответствующих реальной клинической практике, по сравнению с ранее проведенными исследованиями (INSPIRE, FLAME, SPARK и др.). В исследовании DYNAGITO могли быть включены пациенты с серьезной сердечно-сосудистой патологией, т. к. кардиоваскулярными критериями исключения были только противопоказания к применению ТИО / ОЛО (инфаркт миокарда давно-стью < 6 мес. и жизнеугрожающие аритмии). В этом

исследовании среди критериев включения отсутствовала нижняя граница $ОФВ_1$, в результате у $\frac{1}{3}$ больных отмечена тяжелая бронхиальная обструкция ($ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж}}$). Также следует отметить, что в 88 % случаев исходно имелись выраженные симптомы ($САТ \geq 10$ баллов), а в 44 % – частые и / или тяжелые обострения (в исследованиях FLAME и SPARK таких пациентов было 19 и 22 % соответственно).

Отсутствие вводного (*run-in*) периода позволило избежать искажений результатов, свойственных ранее проводимым исследованиям. Когда препарат, использованный в *run-in*, является одним из исследуемых препаратов или препаратом того же класса, возможно возникновение систематической ошибки. Этот препарат будет находиться в лучшей ситуации, чем препарат сравнения, т. к. пациенты, не отвечающие на терапию, использованную в *run-in*, будут отсеяны до начала исследования.

В исследование включались пациенты, получающие практически любую исходную терапию (за исключением β_2 -агонистов в пероральных и трансдермальных формах), в т. ч. иГКС и другие формы ГКС. Исходно 70 % пациентов принимали иГКС, а 92 % – 1 или 2 бронхолитических препарата длительного действия. Терапия иГКС продолжалась на протяжении всего исследования в виде отдельного ингалятора в добавление к изучаемой терапии.

Отсутствие статистической коррекции заключалось в том, что для анализа первичной конечной точки была выбрана негативная биномиальная модель, включающая категорию лечения и логарифм продолжительности. Модель не подразумевала ковариационного анализа. Все пациенты, получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, включались в анализ безопасности, который был описательным по своей сути и не тестировал какой-либо гипотезы.

Продолжительность исследования составила 1 год, в нем приняли участие больные ХОБЛ ($n = 7\,880$), у каждого из которых отмечено хотя бы 1 обострение за последний год, а у 44 % – частые (≥ 2 раз в год) обострения.

По результатам исследования продемонстрировано достоверное снижение среднегодовой частоты среднетяжелых и тяжелых обострений в группе ТИО / ОЛО на 7 % по сравнению с ТИО ($ОР = 0,93$; 99%-ный ДИ – 0,85–1,02; $p = 0,0498$; в исследовании было запланировано достичь уровня значимости 1 %).

Показано также достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, при которых требуется назначение сГКС, на 20 % ($ОР = 0,80$; 95%-ный ДИ – 0,68–0,94; $p = 0,0068$), а также обострений, при которых требуется назначение одновременно сГКС и АБП, – на 9 % ($ОР = 0,91$; 95%-ный ДИ – 0,83–1,00; $p = 0,0447$).

При лечении комбинацией ТИО / ОЛО большее число пациентов ответило на терапию клинически значимым улучшением по шкале САТ ($ОР = 1,165$; 95%-ный ДИ – 1,064–1,276; $p < 0,001$). Вероятно, лучшим клиническим эффектом комбинации объ-

ясняется также факт, что риск преждевременного выбывания из исследования в группе ТИО / ОЛО оказался меньше на 27 %, чем в группе ТИО (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,65–0,82). Пациенты реже выбывали из группы ТИО / ОЛО из-за возникновения НЯ, ухудшения ХОБЛ или отсутствия эффективности.

В публикации указывается, что применение *post-hoc*-ковариационного анализа с использованием модели, аналогичной использованной в исследованиях FLAME, TRINITY и TRILOGY, в данном исследовании позволяет достичь более выраженного снижения частоты среднетяжелых / тяжелых обострений – на 11 % (ОР – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,84–0,96; $p = 0,001$).

По результатам анализа данных по безопасности показано, что частота тяжелых НЯ, НЯ, связанных с приемом препарата, и серьезных НЯ не различалась между группами. При этом респираторные НЯ и НЯ, приводящие к выбыванию из исследования, встречались чаще в группе ТИО, чем в группе ТИО / ОЛО. При использовании комбинации ТИО / ОЛО повышения риска сердечно-сосудистых НЯ, включая инфаркт миокарда, не зафиксировано даже у лиц с ранее диагностированными заболеваниями сердца. Кроме того, смертность от всех причин (в запланированный период лечения + 21 день) достоверно не различаясь между группами, была численно ниже в группе ТИО / ОЛО, чем в группе ТИО (летальный исход отмечен в 105 и 121 случае соответственно; ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,68–1,15; $p = 0,35$).

В популяции пациентов исследования DYNAGITO, максимально приближенной к реальной клинической практике, группа комбинации ТИО / ОЛО не отличалась от группы ТИО по частоте и спектру НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых, а количество респираторных НЯ и НЯ, приводящих к выбыванию из исследования, было численно ниже.

Таким образом, Совет экспертов заключает, что крупномасштабное исследование DYNAGITO существенно дополняет современную доказательную базу о роли ингаляционной терапии в предотвращении обострений ХОБЛ.

Впервые показано преимущество комбинации ДДАХП / ДДБА перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ. При терапии комбинацией ТИО / ОЛО среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно меньше, чем в группе ТИО. Различия в пользу комбинации ТИО / ОЛО более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения только сГКС и одновременно – сГКС и АБП.

Более значительное облегчение симптомов и отсутствие повышения рисков НЯ по сравнению с группой ТИО обеспечили лучшую приверженность терапии комбинацией ТИО / ОЛО. Сочетание высокой эффективности в отношении симптомов и безопасности стимулируют пациентов к регулярной терапии комбинацией ТИО / ОЛО, что может способствовать дополнительному снижению риска обострений.

Стратегия профилактики обострений ХОБЛ согласно российским рекомендациям

Огромной проблемой на сегодня является недостаточная или неправильно подобранная терапия при ХОБЛ. Согласно результатам недавно проведенного российского исследования SUPPORT, большинство пациентов с ХОБЛ в реальной практике получают только короткодействующие бронходилататоры – 51 % больных в группе GOLD B и 24 % – в группе GOLD D (рис. 2) [4]. В то же время лишь 12,8 % пациентов из группы GOLD B получают бронходилататоры длительного действия в режиме монотерапии и 3,2 % – сочетание ДДАХП и ДДБА. С другой стороны, иГКС назначаются необоснованно часто: в группе GOLD B их получает каждый 3-й. Таким образом, **клиническая практика терапии ХОБЛ в России характеризуется поздним назначением пролонгированных бронходилататоров, а также избыточным и необоснованным применением иГКС.**

Согласно российскому алгоритму терапии ХОБЛ [41, 42], при старте терапии выбор препарата производится только в зависимости от выраженности симптомов у больного (рис. 3). Выраженность бронхиальной обструкции и частота обострений до терапии не оказывают влияния на выбор терапии на данном этапе, при этом пациентам с выраженными симптомами в качестве стартовой терапии назначается комбинация ДДАХП / ДДБА, а при невыраженной симптоматике – 1 бронходилататор длительного действия. При выборе монотерапии следует учитывать, что прием ДДАХП (тиотропий) более эффективно предупреждает обострения ХОБЛ по сравнению с ДДБА [22, 23].

При сохранении частых обострений на фоне лечения эскалация терапии зависит от особенностей

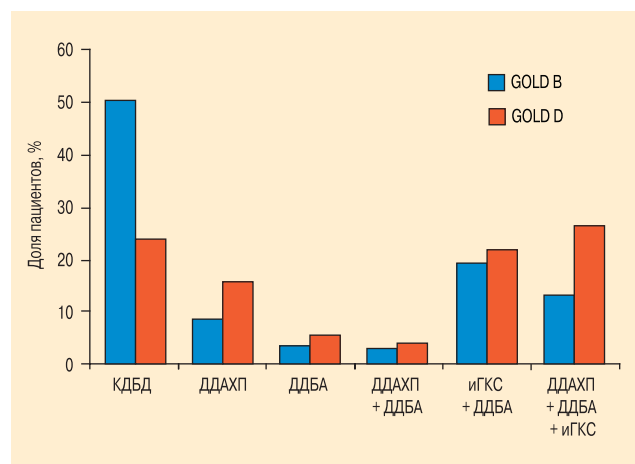


Рис. 2. Медикаментозная терапия лиц с хронической обструктивной болезнью легких групп GOLD B и D в российском исследовании SUPPORT [4]

Примечание: GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. Pharmacological therapy in COPD groups B and C patients in the SUPPORT study (Russia)[4]

обострений. В большинстве случаев (при инфекционных обострениях) при увеличении объема терапии назначения иГКС не требуется, поскольку бронходилататоры длительного действия (тиотропий) не уступают иГКС / ДДБА и даже превосходят последние по влиянию на инфекционные обострения [25], а комбинации ДДАХП / ДДБА обладают преимуществом перед иГКС / ДДБА [19].

Механизм снижения риска обострений ХОБЛ при терапии бронходилататорами длительного действия может быть связан с их воздействием на легочную гиперинфляцию, стабилизацию дыхательных путей, секрецию и клиренс мокроты (особенно при использовании ДДАХП), или просто с повышением функционального резерва. Примечательно, что достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ (на 30 %) наблюдается и после хирургической редукции объема легких [43], т. е. вмешательства, не обладающие прямым противовоспалительным действием, могут предупреждать обострения только за счет положительных изменений биомеханики дыхания [44].

Значимость исследования DYNAGITO для клинической практики терапии ХОБЛ в России состоит в том, что по его результатам впервые доказано пре-

имущество комбинации ДДАХП / ДДБА (ТИО / ОЛО) перед тиотропием по предотвращению клинически значимых обострений ХОБЛ [34]. Важно подчеркнуть, что при терапии комбинацией ТИО / ОЛО это клинически важное преимущество достигнуто без увеличения риска НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых.

При сохранении у больных частых неинфекционных обострений (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления), согласно алгоритму, к терапии бронходилататорами длительного действия могут быть добавлены иГКС (см. рис. 3). К числу чувствительных к иГКС подгрупп / фенотипов ХОБЛ могут быть отнесены пациенты с частыми обострениями, сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также больные с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте или крови [45, 46]. Безусловно, в определении перечисленных фенотипов по-прежнему есть много сложностей: например, далеко не все частые обострения (особенно вызванные бактериальной инфекцией) требуют терапии иГКС; у ряда пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ могут быть такие изменения дыхательных путей (ремоделирование и нейтрофильное воспаление), при которых иГКС неэффективны; наконец, нет точных и универсальных критериев эозинофилии мокроты и крови (чаще всего приводятся следующие пороговые значения: $\geq 3\%$ – для мокроты и ≥ 300 клеток в 1 мкл – для крови) [47, 48].

С учетом риска НЯ, которыми сопровождается терапия иГКС, и частого необоснованного назначения этих препаратов больным ХОБЛ, у ряда пациентов иГКС могут быть отменены (рис. 3) с обязательным назначением (продолжением) терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА [49, 48]. В настоящее время экспертами РРО разрабатываются рекомендации по отмене иГКС у больных ХОБЛ.

Таким образом, обострения оказывают кардинальное влияние на жизнь и статус здоровья у пациентов с ХОБЛ. Для улучшения качества терапии необходим поиск более целенаправленных (таргетных) фармакологических способов профилактики обострений, даже с учетом уже доступных препаратов.

Эффективная бронходилатационная терапия (ДДАХП или комбинация ДДАХП / ДДБА), обеспечивающая одновременное облегчение одышки и профилактику обострений, должна назначаться всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у больных с частыми обострениями должна быть индивидуальной в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.

Современный российский алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ в целом соответствует данным клинических исследований по обострениям, т. к. главным критерием выбора терапии на начальном этапе служит выраженность симптомов, а эскалация терапии зависит от частоты и типа обострений на фоне лечения. По мере появления и анализа новых клинических данных алгоритм будет совершенствоваться в направлении индивидуализации терапии при частых обострениях и уточнения показаний к назначению и отмене иГКС.



Рис. 3. Алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких [41, 42]. Рекомендации РРО

Примечание: * – преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильным типом воспаления); НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 3. An algorithm of treatment of chronic obstructive pulmonary disease [41, 42]

Notes. *, Predominantly non-infectious exacerbations (in patients with comorbid bronchial asthma or eosinophilic type of inflammation).

Заключение Совета экспертов

1. Значение обострений ХОБЛ для течения и прогноза заболевания зависит от их тяжести. Клинически значимыми являются среднетяжелые и тяжелые обострения, требующие существенного изменения терапии и / или госпитализации. Эти же обострения поддаются более адекватной оценке, в отличие от легких обострений, критерии которых определены хуже и более вариабельны.
2. К категории пациентов, имеющих стабильно частые (и / или тяжелые) обострения на протяжении ≥ 2 лет подряд, относится сравнительно небольшое число больных, которое уменьшается по мере внедрения более эффективной терапии.
3. Клинические исследования, посвященные влиянию ингаляционной терапии на риск обострений ХОБЛ, существенно различались между собой по важным параметрам (селекция пациентов по тяжести, частота обострений, исходная терапия, лечение во вводном периоде, тяжесть оцениваемых обострений, длительность наблюдения, особенности статистического анализа).
4. Выборка пациентов в большинстве исследований не вполне отражает их характеристики в реальной клинической практике (критериям включения соответствуют всего около 3–5 % из общей популяции больных ХОБЛ). Помимо этого, влияние терапии на риск обострений изучается у пациентов без частых обострений, поэтому наблюдаемые в исследованиях различия имеют малое клиническое значение.
5. ДДАХП достоверно уменьшают риск обострений в большей степени, чем ДДБА. Внутри класса ДДАХП наибольшей доказательной базой по влиянию на обострения располагает тиотропий.
6. Комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией ДДАХП (тиотропием) и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА.
7. В ряде исследований изучалось влияние на риск обострений комбинаций ДДАХП / ДДБА в сравнении с тиотропием. До настоящего времени ни одна из комбинаций ДДАХП / ДДБА не доказала превосходства над тиотропием по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений.
8. Крупномасштабное исследование DYNAGITO, в котором изучалось влияние комбинации тиотропий / олодатерол на риск обострений в сравнении с тиотропием, существенно дополняет современную доказательную базу о роли ингаляционной терапии в предотвращении обострений ХОБЛ.
9. Особенности дизайна исследования DYNAGITO (критерии включения и исключения, отсутствие вводного (*run-in*) периода, разрешенная предшествующая терапия и терапия на протяжении исследования, отсутствие статистической коррекции и др.) увеличивают применимость его результатов к реальной клинической практике.
10. В исследовании DYNAGITO впервые было показано преимущество комбинации ДДАХП / ДДБА перед тиотропием по влиянию на риск клинически значимых обострений ХОБЛ. При терапии комбинацией тиотропий / олодатерол среднегодовая частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ достоверно меньше, чем в группе пациентов, получавших тиотропий. Различия в пользу комбинации тиотропий / олодатерол более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения только сГКС, и одновременно сГКС и АБП.
11. В популяции пациентов исследования DYNAGITO, максимально приближенной к реальной клинической практике, группа комбинации тиотропий / олодатерол не отличалась от группы тиотропия по частоте и спектру НЯ, в т. ч. сердечно-сосудистых, а количество респираторных НЯ и НЯ, приводящих к выбыванию из исследования, было численно ниже.
12. В исследовании DYNAGITO более значительное облегчение симптомов и отсутствие повышения рисков НЯ по сравнению с группой тиотропия обеспечили лучшую приверженность терапии комбинацией тиотропий / олодатерол. Сочетание высокой эффективности в отношении симптомов и безопасности стимулируют пациентов к регулярной терапии комбинацией тиотропий / олодатерол, что может способствовать дополнительному снижению риска обострений.
13. Клиническая практика терапии ХОБЛ в России характеризуется поздним назначением пролонгированных бронходилататоров, избыточным и необоснованным применением иГКС.
14. Эффективная бронходилатационная терапия (ДДАХП или комбинация ДДАХП / ДДБА), обеспечивающая одновременное облегчение одышки и профилактику обострений, должна быть назначена всем пациентам с ХОБЛ, а дальнейшая эскалация терапии у пациента с частыми обострениями должна быть индивидуальной, в зависимости от особенностей клинической картины и причин обострений.
15. Современный российский алгоритм медикаментозной терапии ХОБЛ в целом соответствует данным клинических исследований по обострениям, т. к. главным критерием выбора терапии на начальном этапе служит выраженность симптомов, а эскалация терапии зависит от частоты и типа обострений на фоне лечения. По мере появления и анализа новых клинических данных алгоритм будет совершенствоваться в направлении индивидуализации терапии при частых обострениях и уточнения показаний к назначению и отмене иГКС.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

1. GOLD 2018. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org> [Accessed June 4, 2018].
2. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124 (2): 459–467. DOI: 10.1378/chest.124.2.459.
3. Buhl R., Cri e C.P., Kardos P. et al. A year in the life of German patients with COPD: the DACCORD observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1639–1646. DOI: 10.2147/COPD.S112110.
4. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
5. Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoA0909883.
6. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 786–796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
7. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1224–1238. DOI: 10.1183/09031936.00109906.
8. Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1618–1623. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
9. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
10. Couillard S., Larivee P., Courteau J., Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest*. 2017; 151 (2): 366–373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.003.
11. Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
12. Miravittles M., Calle M., Soler-Catalu a J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (3): 86–98. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.10.007.
13. Calverley P., Pauwels R., L ofdahl C.G. et al. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 406–413. DOI: 10.1183/09031936.05.00143404.
14. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
15. Rennard S., Leidy N.K. Definition and severity of COPD exacerbations. In: Wedzicha W., Martinez F., eds. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). New York: Informa Healthcare; 2009.
16. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoA0909883.
17. Suissa S. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications. *Eur. Respir. J.* 2017; 22; 49 (6): pii: 1700361. DOI: 10.1183/13993003.00361-2017.
18. Halpin D.M., Kerkhof M., Soriano J.B. et al. Eligibility of real-life patients with COPD for inclusion in trials of inhaled long-acting bronchodilator therapy. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 120. DOI: 10.1186/s12931-016-0433-5.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoA1516385.
20. Taskin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoA0805800.
21. Bateman E.D., Tashkin D., Siafatas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.
22. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus Salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103. DOI: 10.1056/NEJMoA1008378.
23. Decramer L., Chapman J.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9.
24. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.
25. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
26. Powrie D.J., Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 472–478. DOI: 10.1183/09031936.00023907.
27. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.
28. Rodrigo G., Price D., Anzueto A. et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 907–922. DOI: 10.2147/COPD.S130482.

29. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
30. Wedzicha J.A., Decramer M., L. Ticker 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD. *Chest.* 2017; 151 (2): 340–357. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.028.
35. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109 (10): 1312–1319. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.08.002.
36. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
37. 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.
38. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharm. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
39. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
40. 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.
41. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
42. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
43. Washko G.R., Fan V.S., Ramsey S.D. et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 164–169. DOI: 10.1164/rccm.200708-1194OC.
44. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
45. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
46. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (2): 525–537. DOI: 10.1183/09031936.00128914.
47. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2535–2548. DOI: 10.2147/COPD.S93321.
48. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
49. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.

Поступила 05.06.18
Received June 05, 2018