ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В ФОКУСЕ – ДВОЙНЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИКОВ

Обострения ХОБЛ возникают практически у всех больных, а у половины пациентов в РФ (52%) за год обострения отмечаются два или более раза либо требуют госпитализации больного в стационар. В основе обострения ХОБЛ лежит острое усиление процессов воспаления в дыхательных путях больного под воздействием ряда факторов. Современная фармакотерапия предоставляет врачу целый ряд опций для снижения числа обострений. В настоящем обзоре представлены данные, свидетельствующие о максимальном снижении риска обострений при назначении комбинации тиотропий/олодате-рол или тройной терапии.

Ключевые слова: ХОБЛ, обострения, комбинации бронхолитиков длительного действия, тиотропий/олодате-рол.

V.V. ARKHIPOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
PREVENTION OF COPD EXACERBATIONS. FOCUS ON DUAL BRONCHODILATORS

COPD exacerbations occur in almost all patients, and half of patients in the Russian Federation (52%) have two or more exacerbations per year or require urgent admission to hospital. COPD exacerbations come from increased acute inflammation in the respiratory tract of a patient under the influence of many factors. Modern pharmacotherapy provides the physician with several options in reducing the number of exacerbations. This review provides evidence about the maximum reduction in exacerbation risk due to the administration of tiotropium/olodaterol combination or triple therapy.

Keywords: COPD, exacerbations, dual bronchodilators, tiotropium/olodaterol.

ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Распространенность и последствия обострений ХОБЛ

Обострения заболевания возникают практически у всех больных ХОБЛ, а у половины больных в нашей стране (52%) за год обострения отмечаются два или более раза или требуют госпитализации больного в стационар¹ [2]. Нередко больные настолько привыкают к частым нетяжелым обострениям, что не сообщают о них лечащему врачу [3], но это не значит, что обострение является неизбежным проявлением заболевания, которое не требует от врача дополнительных действий. Напротив, каждое обострение вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ.

■ У больного, который перенес обострения в течение последующего года, темпы снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличиваются примерно в два раза по сравнению с исходным [4].

■ По мере того как заболевание прогрессирует, тяжесть обострений возрастает, а средние интервалы между обострениями сокращаются (анализ 73 106 больных ХОБЛ, рис. 1) [5, 6].

В период обострения у больного не только усиливаются респираторные симптомы, но и возрастает вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Например, в первые пять суток после начала обострения риск развития инфар-

кта миокарда увеличивается в 2,3 раза [7]. Обострение может спровоцировать декомпенсацию сахарного диабета, язву желудка, нарушение мозгового кровообращения и другие жизнеугрожающие состояния [8]. Таким образом, предупреждение обострений является важнейшей стратегической задачей терапии ХОБЛ [1].

Причины и физиология обострений ХОБЛ

В основе обострения ХОБЛ лежит острое усиление процессов воспаления в дыхательных путях больного под воздействием ряда факторов [9, 10]:

Рисунок 1. Зависимость числа и тяжести обострений ХОБЛ от продолжительности заболевания [6]

¹ Два и более обострения за год или одно тяжелое обострение (госпитализация) принято рассматривать как частые обострения ХОБЛ. Под обострением принято понимать острое усиление респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии [1].

■ острая бактериальная инфекция является непосредственной причиной обострений ХОБЛ в 55–57% случаев. Для больных ХОБЛ характерно нарушение фагоцитоза [11], поэтому обострения, связанные с бактериями, часто повторяются из раза в раз (если предшествующее обострение ХОБЛ было связано с бактериальной инфекцией, причиной следующего обострения в 76% случаев также будут бактерии), т. к. возбудитель продолжает персистировать в дыхательных путях даже после клинически успешного курса антибиотиков [12];

■ острая вирусная инфекция вызывает 29–36% всех обострений;

■ еще в 24–25% обострение связано с инфильтрацией дыхательных путей эозинофилами. Причиной активной миграции эозинофилов может стать контакт больного с загрязненным воздухом и вдыхание различных раздражителей.

Обострение ХОБЛ сопровождается усилением воспаления и отеком слизистой оболочки бронхов, разрушением элементов соединительной ткани дыхательных путей под воздействием ферментов, которые выделяют нейтрофилы и макрофаги, а в просвет выделяется повышенное количество слизи

Независимо от причины, обострение сопровождается усилением воспаления и отеком слизистой оболочки бронхов, разрушением элементов соединительной ткани дыхательных путей под воздействием ферментов, которые выделяют нейтрофилы и макрофаги, а в просвет выделяется повышенное количество слизи. Эти процессы вызывают задержку воздуха в дистальных дыхательных путях (гиперинфляция легких). Одновременно снижается дыхательный объем и увеличиваются энергетические затраты, связанные с поддержанием адекватной вентиляции, возникает тяжелая одышка, кашель. Гиперинфляция отрицательно сказывается на функционировании сердечно-сосудистой системы [13].

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Поскольку большинство обострений ХОБЛ связано с респираторной инфекцией, вакцинация представляется наиболее простым и логичным мероприятием, направленным на снижение числа обострений. На сегодняшний день для вакцинации больных ХОБЛ используют противогриппозную вакцину, 23-валентную полисахаридную и 13-валентную конъюгированную пневмококковые вакцины. Также имеется опыт использования антигемофильной вакцины (в РФ такая вакцина доступна только для детей). В целом ряде исследований вакцинация показала способность снижать число обострений ХОБЛ и уменьшать частоту развития пневмоний [14, 15]. С другой стороны, вакцин к целому ряду потенциальных возбудителей обострений пока не существует.

К важным условиям для снижения числа обострений следует также отнести прекращение курения, активный

образ жизни и регулярные физические нагрузки в рамках легочной реабилитации [16, 17]. Однако наиболее важным путем профилактики обострений ХОБЛ является оптимальная поддерживающая терапия. Ниже мы разберем четыре механизма [18], благодаря которым современные препараты способны предотвращать обострения ХОБЛ.

Уменьшение гиперинфляции легких

Гиперинфляция проявляется увеличением объема воздуха, который остается в легких в конце выдоха. Выделяют динамическую (воздух задерживается в легких во время выполнения физических нагрузок из-за резкого сокращения продолжительности выдоха) и статическую (в условиях покоя) гиперинфляцию [19]. Выраженная легочная гиперинфляция отрицательно влияет на насосную функцию сердца (сдавление камер сердца и снижение их диастолического наполнения кровью) [20]. Степень гиперинфляции коррелирует с выраженностью одышки и риском летального исхода у больных ХОБЛ [19, 20].

Обострение ХОБЛ характеризуется возникновением или усилением ранее имевшейся гиперинфляции. Для больных в состоянии обострения характерно частое поверхностное дыхание, больные не в состоянии выполнять физические нагрузки, а при тяжелых обострениях возникает дыхательная недостаточность [21]. С другой стороны, в целом ряде исследований было показано, что длительно действующие бронхолитики способны снижать уровень гиперинфляции, благодаря чему у больных увеличивается дыхательный объем (ДО) и снижается одышка. Например, после применения антихолинергика тиотропия у больных с умеренным и тяжелым ограничением воздушного потока ДО возрастает в среднем на 153 мл. В этом же исследовании у больных, получавших длительно действующий β_2 -агонист олодатерол, отмечалось увеличение ДО на 155 мл. Примечательно, что антихолинергикам и β_2 -агонистам присущи разные механизмы воздействия на дыхательные пути. Поэтому, когда два препарата с различным механизмом действия назначались вместе, они усиливали действие друг друга, в результате чего удавалось добиться увеличения ДО на 254 мл по сравнению с плацебо [22].

У пациентов, постоянно получающих эффективную бронхолитическую терапию, в случае обострения гиперинфляция увеличивается значительно меньше по сравнению с больными, которые не получали бронхолитики длительного действия

Аналогичные результаты были получены в исследованиях других комбинаций бронхолитиков с антихолинергическим и адrenomстимулирующим эффектами [23]. Причем оказалось, что комбинация двух бронхолитиков в большей степени снижает гиперинфляцию по сравнению с комбинацией β_2 -агониста с ингаляционным ГКС [24].

У пациентов, постоянно получающих эффективную бронхолитическую терапию, в случае обострения гиперинфляция

Рисунок 2. Влияние комбинации вилантерола с флутиказона фууроатом в сравнении с монотерапией вилантерола на число обострений ХОБЛ в зависимости от уровня эозинофилов в крови [33]

ринфляция увеличивается значительно меньше по сравнению с больными, которые не получали бронхолитики длительного действия. В результате обострение не приводит к значительному увеличению работы дыхания, также в меньшей степени увеличивается одышка. В итоге больные, получающие поддерживающую терапию, легче переносят обострения. У них реже возникает необходимость в дополнительных врачебных назначениях и госпитализациях, следовательно, снижается число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ².

Увеличение гиперинфляции является универсальным патологическим механизмом, характерным для обострений любой этиологии [19]. Поэтому назначение бронхолитиков длительного действия можно рассматривать в качестве универсального метода профилактики обострений независимо от этиологии. С другой стороны, гиперинфляция провоцирует механический стресс, под воздействием которого в дыхательных путях происходит выработка медиаторов воспаления [25]. Таким образом, препараты, уменьшающие гиперинфляцию, обладают определенным противовоспалительным действием.

Уменьшение гиперсекреции слизи

Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ сопровождается гиперсекрецией слизи и приводит к образованию слизистых пробок в дыхательных путях. Избыточная продукция слизи увеличивает гиперинфляцию и, как следствие, приводит к увеличению тяжести заболевания и повышению риска летального исхода [26]. Назначение антихолинергиков длительного действия позволяет снизить активность бокаловидных клеток и увеличить мукоцилиарный клиренс [27]. Длительно действующие β_2 -агонисты не влияют на продукцию слизи, но способны восстанавливать активность ресничек эпителия [28], которая страдает у больных ХОБЛ. Таким образом, назначение бронхолитиков длительного действия оказывает положительное влияние на мукоци-

лиарный клиренс, что вносит свой вклад в профилактику обострений.

Выраженность симптомов

Выраженные симптомы, и в первую очередь одышка и кашель, у больных ХОБЛ связаны с высоким риском обострений [29]. Дополнительным маркером частых обострений является высокая суточная вариабельность симптомов и показателей спирометрии [30]. Бронхолитики, действующие в течение суток, и их комбинации способны эффективно контролировать выраженность симптомов и стабилизировать состояние пациентов на протяжении дня, тем самым внося вклад в профилактику обострений.

Противовоспалительное действие

В первую очередь к препаратам с противовоспалительным действием принято относить ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумаил). Эти препараты не оказывают влияния на гиперинфляцию и бронхиальную проходимость, не влияют на симптомы ХОБЛ, но способны снижать число обострений.

Главным механизмом противовоспалительного действия ИГКС у больных ХОБЛ является их способность снижать число и активность эозинофилов в дыхательных путях. В пользу этого утверждения свидетельствуют две закономерности, выявленные в ходе клинических исследований. Во-первых, ИГКС эффективно предотвращают обострения, не связанные с бактериальной инфекцией, но значительно в меньшей степени влияют на обострения, при которых выявляются признаки респираторной инфекции и назначаются антибиотики [31]. Во-вторых, у больных с нормальным уровнем эозинофилов крови ИГКС не влияют на число обострений, но по мере увеличения числа эозинофилов риск обострений увеличивается и одновременно возрастает профилактическая ценность ИГКС [32–34]. У больных с относительно высоким числом эозинофилов в крови комбинация β_2 -агониста длительного действия вилантерола с ИГКС флутиказона фууроатом (ФФ/ВИЛ) снижает среднее число обострений ХОБЛ на 32–42% по сравнению с монотерапией вилантерола (ВИЛ) (рис. 2).

ИГКС снижают число эозинофилов в дыхательных путях во время обострений, уменьшают количество тучных клеток и CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), концентрацию IL-8, миелопероксидазы в мокроте; IL-6 и С-реактивного протеина в крови больных ХОБЛ (табл.) [35–39].

Но в то же время эффект ИГКС у больных ХОБЛ лимитирован из-за снижения активности фермента гистондеацетилазы-2 (HDAC2) [40]. Повреждение HDAC2 у больных ХОБЛ связано с курением и/или окислительным стрессом и приводит к развитию относительной ГКС-резистентности [41]. С другой стороны, если вместе с ГКС больному назначаются β_2 -агонисты, это приводит к усилению транслокации активных ГКС-рецепторов в ядро клеток [42]. Принято считать, что увеличение числа активных рецепторов, поступающих в ядро клеток, может компен-

² Обострение, при котором требуется изменение терапии (дополнительно назначение курса системных ГКС или антибиотиков), квалифицируется как среднетяжелое. Тяжелым обострением считается обострение, требующее госпитализации больного в стационар. Легкое обострение не требует обращения к врачу и дополнительных назначений.

сировать уменьшение активности HDAC-2 и обеспечить противовоспалительное действие ГКС у больных ХОБЛ [43, 44]. Однако клинические последствия относительной ГКС-резистентности у больных ХОБЛ окончательно не ясны. По-видимому, определенная часть больных отвечает на действие ГКС, в то время как у других пациентов эти препараты неэффективны. Ряд исследований показал снижение числа нейтрофилов в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже больных ХОБЛ, получавших ИГКС [45, 46]. Однако в других аналогичных исследованиях число нейтрофилов на фоне терапии не изменилось или даже увеличилось [47, 48].

Таким образом, эффективность ИГКС у больных ХОБЛ зависит главным образом от выраженности эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Однако у нас нет относительно простых методов, позволяющих оценить число эозинофилов в бронхах больных. Поэтому сегодня на первый план выдвинулась проблема применения уровня эозинофилов крови в качестве предиктора ответа на назначение ГКС.

Другой препарат с исключительно противовоспалительным действием – рофлумиласт, так же как и ИГКС, снижает число эозинофилов в дыхательных путях, но наряду с этим достоверно уменьшает число нейтрофилов [49]. Благодаря этому препарат способен снижать число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ [50], причем дополнительное снижение числа обострений отмечается даже у больных, которые получают т. н. тройную терапию (длительно действующий антихолинергик, β_2 -агонист и ИГКС) [51]. С другой стороны, положительный ответ на рофлумиласт отмечается только у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [52] и частыми обострениями [53].

Рисунок 3. Синергетическое действие тиотропия и олодатерола на подавление адгезии нейтрофилов [90]

Антихолинергики традиционно не относят к препаратам с противовоспалительным действием. Однако М-холинорецепторы были обнаружены на поверхности нейтрофилов, макрофагов и целого ряда других клеток, принимающих участие в процессах воспаления [54]. Благодаря блокаде рецепторов на поверхности этих клеток, антихолинергики способны модифицировать процессы воспаления в дыхательных путях (табл.). Важно отметить, что в экспериментах *in vitro* тиотропий показал способность повышать активность HDAC2, т. е. фермента, повреждение которого принято рассматривать в качестве главной причины ГКС-резистентности у больных ХОБЛ, и снижать продукцию IL-8, отвечающего за активацию нейтрофилов у больных ХОБЛ [55].

Наконец, определенные противовоспалительные эффекты были выявлены у β_2 -агонистов. Однако посто-

Таблица. Противовоспалительные эффекты препаратов для поддерживающей терапии ХОБЛ

Класс препаратов	Противовоспалительные эффекты
ГКС [88]	<ul style="list-style-type: none"> снижение числа эозинофилов и тучных клеток в дыхательных путях снижение числа нейтрофилов снижение концентрации медиаторов воспаления, С-реактивного протеина, интерлейкинов 6 и 8
рофлумиласт [49]	<ul style="list-style-type: none"> снижение числа эозинофилов и нейтрофилов уменьшение активности нейтрофилов (снижение концентрации нейтрофильной эластазы) снижение уровня интерлейкина 8 уменьшение эозинофильного катионного белка
антихолинергики [89–91]	<ul style="list-style-type: none"> блокада ацетилхолина, который выделяется эпителиальными клетками в ответ на медиаторы воспаления, такие как TNF-α снижение продукции Th2-цитокинов уменьшение рекрутирования эозинофилов ингибирование медиаторов TNF-α-опосредованного хемотаксиса макрофагов ингибирование медиаторов TGF-β_1-опосредованного нейтрофильного воспаления адгезия нейтрофилов совместно с β_2-агонистами
14–15-членные макролиды [92]	<ul style="list-style-type: none"> повышение эффективности фагоцитоза бактерий снижение продукции нейтрофильной эластазы разрушение бактериальных биопленок
β_2 -агонисты [93]	<ul style="list-style-type: none"> ингибируют высвобождение медиаторов тучных клеток уменьшают экссудацию плазмы через стенки капилляров β_2-рецепторы имеют нейтрофилы, эозинофилы и Т-лимфоциты, однако эти рецепторы подвергаются быстрой десенситизации под воздействием β_2-агонистов
N-ацетилцистеин [94]	<ul style="list-style-type: none"> антиоксидантный эффект

янная стимуляция β_2 -адренорецепторов на поверхности иммунных клеток вызывает быструю десенситизацию (снижение чувствительности рецепторов) и затухание эффекта [40]. С другой стороны, комбинация β_2 -агонистов с антихолинергиками способна дополнительно усилить противовоспалительные эффекты этих препаратов. Так, например, комбинация тиотропия с олодатеролом снижает способность нейтрофилов к адгезии в стимулированной мокроте больных ХОБЛ в большей степени, чем каждый из препаратов по отдельности (рис. 3) [90].

СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ: ПОТЕНЦИАЛ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бронхолитики длительного действия

Монотерапия бронхолитиками длительного действия обеспечивает у больных ХОБЛ заметное снижение числа обострений и госпитализаций. Так, согласно результатам метаанализа [56] усредненное снижение числа обострений под влиянием β_2 -агонистов оценивается на уровне 21–22% (здесь и далее в сравнении с плацебо). Однако для постоянной терапии β_2 -агонистами имеется ряд ограничений. Во-первых, у больных с полиморфизмом β_2 -рецепторов Gly16Gly, Arg16Gly эти препараты демонстрируют низкую эффективность и быстрое развитие десенситизации [57]. Во-вторых, применение β_2 -агонистов у больных ХОБЛ может сопровождаться такими нежелательными эффектами, как сердцебиение, тремор, снижение уровня калия и повышение уровня глюкозы в плазме. В наблюдательных исследованиях эти препараты в 2,2–4,5 раза увеличивали риск развития аритмий (по сравнению с больными, которые не принимали β_2 -агонисты) [58, 59] и на 31% увеличивали число госпитализаций и обращений за неотложной помощью по поводу нежелательных сердечно-сосудистых событий [60]. Таким образом, соотношение «польза – риск» для β_2 -агонистов выглядит не вполне однозначным.

Антихолинергики, напротив, достоверно снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность от сердечно-сосудистых причин³ [61]. Кроме того, в двух прямых сравнительных исследованиях была доказана способность тиотропия снижать число тяжелых обострений ХОБЛ на 36–37% больше по сравнению с β_2 -агонистами: индакатеролом [62] и салметеролом [63]. В целом по результатам метаанализа [56] снижение числа обострений под влиянием антихолинергиков оценивается на уровне 35% по сравнению с плацебо.

Комбинации ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА)

Добавление ИГКС к терапии β_2 -агонистом позволяет дополнительно снизить число обострений. В результате больные, получающие комбинацию ИГКС/ДДБА, имеют усредненно на 33–36% меньше обострений по сравнению с группой плацебо [56]. Таким образом, эффект комбинации сопоставим с эффектом тиотропия, что под-

тверждается результатами прямого сравнительного исследования тиотропия и салметерола/флутиказона пропионата, в котором оба препарата достоверно не отличались по числу обострений ХОБЛ [64].

В плане способности уменьшать число обострений ХОБЛ комбинация ИГКС/ДДБА имеет ряд терапевтических ограничений:

■ комбинация эффективна у больных с эозинофильным характером воспаления в дыхательных путях. У больных с низким числом эозинофилов эффект комбинации не отличается от эффекта β_2 -агониста [34]. При этом фенотип ХОБЛ с высоким содержанием эозинофилов не является устойчивым, у 30–45% больных число эозинофилов может существенно меняться с течением времени [65, 66], что затрудняет обоснованное назначение ГКС;

■ постоянное назначение ИГКС оборачивается рядом нежелательных эффектов, в ряду которых в первую очередь следует отметить респираторные инфекции и пневмонии [67]. Расчеты, выполненные на основании клинических исследований, показали, что в среднем на каждые 100 пациентов, получающих ИГКС, в год приходится одно предотвращенное благодаря терапии тяжелое обострение и одновременно два случая развития пневмонии [68, 69]. В этой перспективе положительного соотношения между пользой и риском можно ожидать только у больных, имеющих в крови более 4% эозинофилов. У ста таких больных на два случая развития пневмонии в год приходится пять предотвращенных тяжелых обострений ХОБЛ. Интересно отметить, что терапия тиотропием не только обеспечивает сопоставимое с комбинацией ИГКС/ДДБА снижение числа обострений, но и обладает способностью достоверно снижать число пневмоний [70].

Тройная терапия

Совместное назначение трех препаратов, каждый из которых обладает способностью снижать число обострений, является закономерной терапевтической опцией для наиболее тяжелых больных. Ряд исследований показал преимущества тройной терапии по сравнению как с тиотропием [71], так и с комбинацией ИГКС/ДДБА [72]. Усредненный эффект тройной терапии по сравнению с плацебо оценивается как снижение числа обострений на 42% [56]. Однако тройная терапия, по-видимому, не является универсальным решением проблемы частых обострений. Дополнительный анализ результатов исследования TRINITY (N = 2 691) [71], в котором эффективность тройной экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионат/гликопирроний/формотерол сравнивалась с эффектом тиотропия, показал, что у больных с низким числом эозинофилов тройная комбинация не имеет статистически достоверных преимуществ по сравнению с монотерапией тиотропием (рис. 4). Таким образом, назначение тройной терапии, так же как и назначение ИГКС, требует оценки числа эозинофилов [73].

³ Доказательства снижения смертности были получены только для одного препарата данного класса – тиотропия.

Комбинации бронхолитиков длительного действия

Комбинации двух бронхолитиков длительного действия с разным механизмом действия (антихолинергик и β_2 -агонист) обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации и максимальное влияние на гиперинфляцию у больных ХОБЛ [74]. Результаты метаанализа 23 исследований, в которых участвовало 27 172 больных ХОБЛ, показали, что двойные комбинации снижают число обострений на 18% по сравнению с назначением β_2 -агонистов (рис. 5). При назначении комбинации «антихолинергик/ β_2 -агонист» по сравнению с монотерапией антихолинергиком комбинация препаратов не обеспечивает статистически значимых преимуществ в плане снижения числа обострений [95].

Важной вехой в оценке двойных комбинаций стала публикация результатов исследования FLAME [75]. В этом исследовании продолжительностью 52 нед. 3 362 больных были рандомизированы для приема двойной комбинации бронхолитиков (гликопирроний/индакатерол) или комбинации ИГКС/ДДБА (флутиказона пропионат/салметерол). Исследование показало, что в группе больных, получавших два бронходилататора, число обострений оказалось на 12% ниже. Однако преимущество комбинации бронхолитиков в этом исследовании не было абсолютным. Дело в том, что у больных с числом эозинофилов ≥ 150 в мкл (или $\geq 5\%$ от общего числа клеток) различия между препаратами оказались статистически незначимыми [76].

Также не удалось подтвердить преимущество двойной комбинации по сравнению с антихолинергиком, входящим в состав комбинации (рис. 5). Например, в исследовании SPARK [77] на протяжении 64 недель у 2 224 больных ХОБЛ сравнивалось влияние на число обострений (главная конечная точка) комбинации гликопирроний/индакатерол, монотерапии гликопирронием и монотерапии тиотропием. По числу тяжелых обострений комбинация достоверно не отличалась от монотерапии антихолинергиками. Число умеренных и тяжелых обострений в группе гликопиррония/индакатерола оказалось на 12% ниже по сравнению с монотерапией гликопирронием ($p < 0,05$), однако в сравнении с тиотропием отличия не были достоверными⁴ (рис. 6). Не удалось подтвердить преимущество двойных комбинаций по сравнению с тиотропием и в ряде других исследований гликопиррония/индакатерола и умеклидиния/вилантерола [78, 79].

Рисунок 4. Отношение риска умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ у больных, получавших тройную терапию, по сравнению с монотерапией тиотропием в зависимости от числа эозинофилов в крови [71]

Рисунок 5. Снижение риска обострений ХОБЛ при назначении комбинации антихолинергик/ β_2 -агонист по сравнению с плацебо (РВО), с монотерапией β_2 -агонистом (LABA) и монотерапией антихолинергиком (LAMA) [95]

Рисунок 6. Среднее число обострений ХОБЛ на одного пациента в год в исследовании SPARK [77]

тропием отличия не были достоверными⁴ (рис. 6). Не удалось подтвердить преимущество двойных комбинаций по сравнению с тиотропием и в ряде других исследований гликопиррония/индакатерола и умеклидиния/вилантерола [78, 79].

Таким образом, новые комбинированные препараты превосходят антихолинергики по целому ряду параметров (влияние на показатели спирометрии, снижение гиперинфляции, качество жизни больных, уровень одышки), кроме влияния на число обострений.

Тиотропий/олодатерол

Комбинация тиотропий/олодатерол отличается от других комбинированных препаратов по ряду параметров:

- во-первых, тиотропий, входящий в состав препарата, в ряду других антихолинергиков отличается максимальной продолжительностью действия [80, 81];
- по отдельности тиотропий и олодатерол снижают тонус бронхов на 84 и 77% соответственно, но назначенные вместе, эти препараты обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации [82];

⁴ В этом исследовании комбинация оказалась более эффективна, чем тиотропий, только при сравнении числа легких обострений.

■ тиотропий/олодатерол назначается больным ХОБЛ при помощи жидкостного ингалятора Респимат, который не требователен к условиям ингаляции и обеспечивает доставку в дыхательные пути 53% от номинальной дозы [83]. Таким образом, по уровню легочной депозиции Респимат существенно превосходит такие ингаляторы, как Бризхалер, Джетуэйр и Эллипта [84, 85].

Комбинации двух бронхолитиков с разным механизмом действия (антихолинергик и β_2 -агонист) обеспечивают максимально возможный уровень бронходилатации и максимальное влияние на гиперинфляцию у больных ХОБЛ

Однако главной особенностью комбинации тиотропий/олодатерол является то, что на сегодняшний день это единственная комбинация двух бронхолитиков, для которой доказана способность снижать число обострений в сравнении с тиотропием.

Число обострений у больных ХОБЛ, получавших тиотропий/олодатерол и монотерапию тиотропием, было оценено в исследовании DYNAGITO, в которое было включено 7 880 больных ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1 < 60\%$ от должного) [86]. Все больные, включенные в исследование, имели по крайней мере одно обострение за последний год, а 44% участников – ≥ 2 обострений. В исследовании было небольшое число критериев исключения: бронхиальная астма, аритмии, угрожающие жизни больного, недавний инфаркт миокарда, до включения в исследование больные могли получать любую терапию. Важно отметить, что исследователи стремились обеспечить реалистичные условия терапии, поэтому больные в ходе исследования продолжали получать дополнительные препараты для терапии ХОБЛ, в частности ИГКС, а также β -блокаторы. В исследовании не было вводного периода, который позволил бы исключить из исследования нестабильных пациентов или регулировать прием препаратов до рандомизации⁵. В результате выборка исследования оказалась максимально приближенной к реальной популяции больных ХОБЛ.

Продолжительность исследования составляла 52 нед., а первичной конечной точкой была частота среднетяжелых и тяжелых обострений, т. е. обострений, которые требовали вмешательства врача и оказания дополнительной медицинской помощи. Основным результатом исследования оказалось снижение риска обострений, требующих медицинской помощи, в группе комбинированного препарата по сравнению с тиотропием ($\text{OR } 0,93$, $p = 0,0498$) (рис. 7). Отдельно учитывались обострения, для терапии которых применялись только системные ГКС, и обострения, по поводу которых больным были назначены ГКС и антибиотики [86]. Различия в пользу комбинации тиотро-

Рисунок 7. Снижение числа обострений при применении комбинации тиотропий/олодатерол по сравнению с монотерапией тиотропием [86]

пий/олодатерол оказались более выражены в отношении обострений, потребовавших назначения системных ГКС, и обострений, при которых назначались системные ГКС и антибиотики. Кроме того, в группе тиотропия/олодатерола было меньше летальных исходов от ХОБЛ (достоверность различий не вычислялась). Комбинация тиотропий/олодатерол хорошо переносилась больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная фармакотерапия предоставляет врачу целый ряд опций для снижения риска обострений ХОБЛ. С учетом данных, приведенных в настоящем обзоре, максимальное снижение риска обострений обеспечивается при назначении комбинации тиотропий/олодатерол или тройной терапии. Особое место комбинации тиотропий/олодатерол в ряду средств, снижающих риск обострений, определяется несколькими обстоятельствами.

Главной особенностью комбинации тиотропий/олодатерол является то, что на сегодняшний день это единственная комбинация двух бронхолитиков, для которой доказана способность снижать число обострений ХОБЛ в сравнении с тиотропием

Во-первых, ни одна из двойных комбинаций бронхолитиков длительного действия, кроме тиотропия/олодатерола, не обеспечивает преимуществ в плане снижения числа обострений по сравнению с тиотропием. Во-вторых, комбинация тиотропий/олодатерол эффективна независимо от типа обострений, в то время как комбинации, содержащие ИГКС, обладают преимуществами только у больных с высоким уровнем эозинофилов в крови. В-третьих, двойная комбинация бронхолитиков не повышает риск развития пневмонии и лишена других нежелательных эффектов ИГКС.

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.

⁵ Во многих исследованиях ХОБЛ устанавливается вводный период (2–4 нед., которые предшествуют рандомизации и назначению исследуемых препаратов), в продолжение которого у всех больных отменяют ранее назначенные препараты и переводят на одинаковое лечение. Эта особенность дизайна позволяет сбалансировать различия, возникшие из-за предшествующей терапии, и исключить нестабильных больных (например, при появлении признаков инфекции и т. п.). Но с другой стороны, вводный период является искусственной процедурой, которая может оказывать сильное влияние на результаты последующей оценки лекарственных средств [87].

Спиолто® Респимат® показан пациентам с ХОБЛ¹ для:

- уменьшения одышки^{2,3}
- снижения частоты **среднетяжелых и тяжелых** обострений ХОБЛ⁴
- улучшения переносимости физических нагрузок⁵ и качества жизни²

НАДЕЖНОСТЬ ТИОТРОПИЯ, СКОРОСТЬ ОЛОДАТЕРОЛА

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. 2. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015; 109 (10): 1312-9. 3. Buhl R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4) // Eur Respir J. 2015; 45: 969-979. 4. Calverley P.M.A. 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. 5. Maltais F. et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease // Ther Adv Respir Dis. 2018; 12: 1-13.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-003164. **Торговое название:** СПИОЛТО РЕСПИМАТ. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: олодатерол — 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (соответственно тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β₂-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). **Показания:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. **Противопоказания:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Беременность и кормление грудью:** препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтическая доза тиотропия бромид и 5 мкг/терапевтическая доза олодатерола) один раз в день, в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению»). **Побочное действие:** следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β-адреномиметиков, таких как: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

RU/SPIRES-181261 от 4.06.2018. На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: <https://goldcopd.org>. 2017.
2. Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. 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.
3. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*, 2014, 44: 1156-1165.
4. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*, 2017, 128: 85-91.
5. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, 2003, 41: 46-53.
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*, 2012, 67: 957-963.
7. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010, 137: 1091-1097.
8. Almagro P, López García F, Cabrera FJ et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*, 2010, 104: 253-259.
9. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184: 662-671.
10. Mayhew D, Devos N, Lambert C et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*, 2018, 73: 422-430.
11. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15076.
12. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important. *Eur Respir J Suppl*, 2002, 36: 9s-19s.
13. Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 525-36.
14. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*, 2006, 61: 189-195.
15. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD002733.
16. Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, Man WD. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions. *Respirology*, 2015, 20: 395-404.
17. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*, 2015, 147: 894-942.
18. Beeh KM, Burgel P-R, Franssen FME et al. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 196: 139-149.
19. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*, 2015, 1.
20. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*, 2010, 362: 217-227.
21. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2005, 26: 420-428.
22. O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *European Respiratory Journal*, 2017, 49: 1601348.
23. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 215-228.
24. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair® in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 30: 128-133.
25. Garcia CS, Protá LF, Morales MM, Romero PV, Zin WA, Rocco PR. Understanding the mechanisms of lung mechanical stress. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39: 697-706.
26. Hogg JC, Chu FS, Tan WC et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 454-459.
27. Tagaya E, Yagi O, Sato A et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 39: 81-84.
28. Ghosh A, Boucher RC, Tarran R. Airway hydration and COPD. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 3637-3652.
29. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to Evaluate Severity of COPD Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 185: 1218-1224.
30. Donaldson GC, Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Detrended fluctuation analysis of peak expiratory flow and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1123-1129.
31. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA 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: 19-26.
32. Greulich T, Vogelmeier CF. Blood eosinophils as a marker of eosinophilic exacerbations in COPD. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): e17.
33. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 435-442.
34. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*, 2016, 71: 118-125.
35. Hoogsteden HC, Verhoeven GT, Lambrecht BN, Prins JB. Airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease with special emphasis on the antigen-presenting dendritic cell: influence of treatment with fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(Suppl 2): 116-124.
36. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*, 2002, 57: 799-803.
37. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1592-1596.
38. Balbi B, Majori M, Bertacco S et al. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation. *Chest*, 2000, 117: 1633-1637.
39. Lin YH, Liao XN, Fan LL, Qu YJ, Cheng DY, Shi YH. Long-term treatment with budesonide/formoterol attenuates circulating CRP levels in chronic obstructive pulmonary disease patients of group D. *PLoS One*, 2017, 12: e0183300.
40. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*, 2004, 363: 731-733.
41. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*, 2005, 25: 552-563.
42. Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 1100-1108.
43. Eickelberg O, Roth M, Lörx R et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1999, 274: 1005-1010.
44. Daaka Y, Luttrell LM, Lefkowitz RJ. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature*, 1997, 390: 88-91.
45. Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1998, 53: 583-585.
46. Yildiz F, Kaur AC, Ilgazli A et al. Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2000, 67: 71-76.
47. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*, 2002, 57: 799-803.
48. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1592-1596.
49. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*, 2007, 62: 1081-1087.
50. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-

- Acting β_2 -Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2) SPOND): A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 559-567.
51. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385: 857-866.
 52. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res*, 2011, 12: 18.
 53. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*, 2011, 38: 553-560.
 54. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*, 2008, 154: 1558-1571.
 55. Anzalone G, Gagliardo R, Bucchieri F et al. IL-17A induces chromatin remodeling promoting IL-8 release in bronchial epithelial cells: Effect of Tiotropium. *Life Sci*, 2016, 152: 107-116.
 56. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 2015, 5: e009183.
 57. Brodde OE, Leineweber K. Beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15: 267-275.
 58. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*, 2012, 142: 298-304.
 59. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*, 2012, 142: 305-311.
 60. Gershon A, Croxford R, Calzavara A et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*, 2013, 173: 1175-1185.
 61. Celli B, Decramer M, Kesten S et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 948-955.
 62. Decramer ML, Chapman KR, 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: 524-533.
 63. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1093-1103.
 64. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 19-26.
 65. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2017, 50.
 66. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK et al. Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6: 944-954.e5.
 67. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*, 2013, 68: 1029-1036.
 68. Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax*, 2013, 68: 540-543.
 69. Precision Medicine Urgency: The Case of Inhaled Corticosteroids in COPD. [editorial]. *Chest*, 2017, 152(2): 227.
 70. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest*, 2017, 151: 60-67.
 71. Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389: 1919-1929.
 72. Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196: 438-446.
 73. Calverley PMA, Magnussen H, Miravittles M, Wedzicha JA. Triple Therapy in COPD: What We Know and What We Don't. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017, 14: 648-662.
 74. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 40: 95-103.
 75. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2222-2234.
 76. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195: 1189-1197.
 77. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH 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: 199-209.
 78. 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: 472-486.
 79. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*, 2013, 42: 1484-1494.
 80. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ et al. Pharmacological Characterization of GSK573719 (Umeclidinium): A Novel, Long-Acting, Inhaled Antagonist of the Muscarinic Cholinergic Receptors for Treatment of Pulmonary Diseases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013, 345: 260-270.
 81. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 660-668.
 82. Calzetta L, Rogliani P, Mattei M et al. Pharmacological characterization of the interaction between tiotropium and olodaterol administered at 5: 5 concentration-ratio in equine bronchi. *COPD*, 2017, 14: 526-532.
 83. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 2005, 18: 264-272.
 84. Ciciliani A WH, Langguth P. Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery*, 2014, 2: 453-456.
 85. Ciciliani A WH, Heussel C, Langguth P. Evaluation of Respimat® Soft Mist™ Inhaler Based on In Vitro Measurements and CFD Simulations. *Respiratory Drug Delivery*, 2015, 2: 367-362.
 86. Calverley PMA, Anzueto AR, 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: 337-344.
 87. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications. [editorial]. *Eur Respir J* 2017, 49(6)
 88. Jeffery P. Anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences to asthma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2005, 14: 619-632.
 89. Kistemaker LEM, Hiemstra PS, Bos IST et al. Tiotropium attenuates IL-13-induced goblet cell metaplasia of human airway epithelial cells. *Thorax*, 2015, 70: 668-676.
 90. Profita M, Bonanno A, Montalbano AM et al. β_2 long-acting and anticholinergic drugs control TGF- β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2012, 1822: 1079-1089.
 91. Vacca G, Randerath WJ, Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respiratory Research*, 2011, 12.
 92. Azithromycin therapy for neutrophilic airways disease: myth or magic [editorial]. *Thorax*, 2009, 64(3): 186.
 93. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1: 345-351.
 94. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016, 10: 89-97.
 95. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*, 2016, 71: 15-25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Архипов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва