

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ведущей терапевтической стратегией при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до настоящего времени остается применение бронходилататоров (БД), при этом наиболее перспективным представляется назначение фиксированных комбинаций длительно действующих бронхорасширяющих препаратов. Вместе с тем активно обсуждаются и вопросы противовоспалительной терапии ХОБЛ, в первую очередь целесообразность широкого использования фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА). Последние годы характеризуются появлением на фармацевтическом рынке значительного числа новых БД, противовоспалительных препаратов и их комбинаций. Роль и место новых препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения рассматриваются в представленной статье.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, вилантерол/умеклидиний, вилантерол/флутиказона фураат.

A.I. SINOPALNIKOV, A.G. ROMANOVSKIKH, Yu.G. BELOTSERKOVSKAYA

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The use of bronchodilators (DB) remains up to the present day the leading therapeutic strategy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which case administration of fixed-dose combinations of long-acting bronchodilators seem the most promising. At the same time, the issues of anti-inflammatory therapy of COPD are also actively discussed, first of which is feasibility for the wide use of fixed-dose combinations of inhaled glucocorticosteroids (IHGC) with long-acting β_2 -agonists (LABA). Recent years are characterized by the launch of a significant number of new BDs, anti-inflammatory drugs and their combinations to the pharmaceutical market. The article considers the role and place of new drugs in the treatment of COPD having a stable course.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, vilanterol/umeclidinium, vilanterol / fluticasone furoate.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. заболевание займет третье место среди причин смертности в мире [1]. Экономический ущерб от ХОБЛ огромен: только в США затраты, связанные с заболеванием, превышают 50 млрд долл. в год, большинство из которых приходится на лечение обострений [2]. Актуальность проблемы определяет необходимость поиска новой терапевтической концепции, направленной на снижение риска возникновения таких событий, как обострение, прогрессирующее падение легочной функции и смерть, а также уменьшение влияния ХОБЛ на повседневную активность пациентов. Современные взгляды на лечение заболевания находят свое отражение на страницах международных и национальных рекомендаций, наиболее авторитетными из которых следует признать подготовленную ведущими международными экспертами и регулярно обновляющуюся Глобальную стратегию по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [3]. Анализируя подходы, предложенные экспертами, прежде всего, нужно отметить возрастающее значение таких нефармакологических методов контроля над заболеванием, как отказ от курения,

обучение больных и побуждение их к физической активности. В качестве приоритетного направления фармакотерапии ХОБЛ стабильного течения рассматривается использование бронходилататоров (БД), причем основное внимание в настоящее время уделяется применению фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ). Вместе с тем на страницах согласительных документов активно обсуждается и место в лечении ХОБЛ противовоспалительных препаратов, в первую очередь фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с ДДБА (ИГКС/ДДБА). Согласно результатам фармакоэпидемиологических исследований ИГКС/ДДБА продолжают широко использоваться при ведении больных ХОБЛ [4]. В Российской Федерации (РФ), как свидетельствуют данные, полученные в ходе исследования SUPPORT, их назначение также является одной из наиболее востребованных терапевтических стратегий лечения заболевания: почти 30% пациентов группы D (согласно классификации GOLD) получают ИГКС/ДДБА в комбинации с ДДАХ, еще 21% – только ИГКС/ДДБА (рис. 1).

Следует отметить и тот факт, что в последние годы наблюдается появление значительного количества новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предназна-

Рисунок 1. Фармакотерапия больных ХОБЛ (группа D по классификации GOLD) [5]

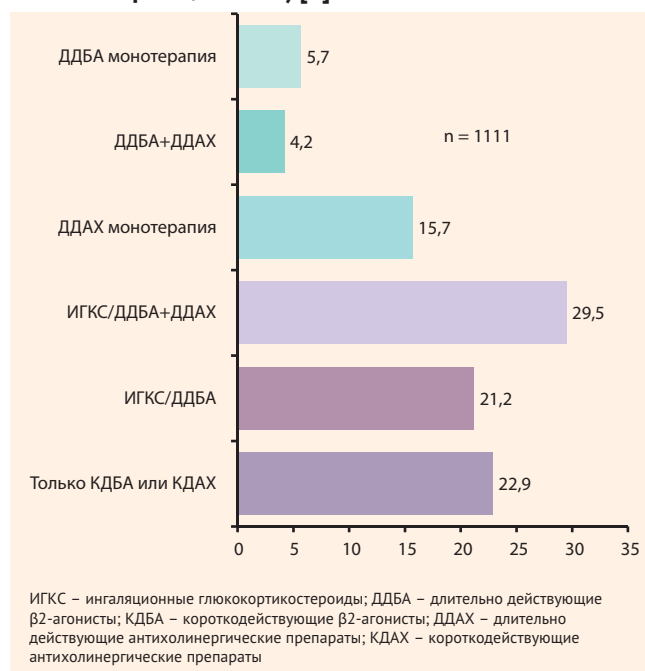


Таблица 1. Клинические эффекты БД [6]

↓ одышки (↓ сопротивления дыхательных путей, ↓ гиперинфляции)
↑ толерантности к физической нагрузке (↓ динамической гиперинфляции)
↑ качества сна (↓ ночного бронхоспазма)
↑ качества жизни
↓ частоты обострений

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ченных для лечения ХОБЛ, что позволяет существенно расширить возможности фармакотерапии. Роль и место новых комбинированных препаратов в лечении ХОБЛ стабильного течения в рамках современной концепции ведения пациентов с данным заболеванием обсуждаются в представленной статье.

БРОНХОДИЛАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Бронходилатация, традиционно являющаяся фармакологической основой лечения ХОБЛ, достигается применением двух стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию β_2 -адренорецепторов (β_2 -агонисты), и не прямой – путем ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты). Релаксация гладкомышечных клеток бронхов сопровождается увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), уменьшением легочной гиперинфляции. Многочисленные терапевтические эффекты, связанные с применением БД, определяют их ключевую роль в лечении заболевания (табл. 1).

В рамках фармакотерапии ХОБЛ применяются БД короткого и длительного действия, продолжительность эффекта которых составляет 4–6 и 12–24 ч соответственно (табл. 2). У больных со стабильным течением заболевания длительно действующие БД имеют клинические преимущества перед короткодействующими препаратами, назначаемыми по потребности [3, 7].

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)

Стимуляция β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов приводит к активации аденилатциклазы и накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что, в свою очередь, ведет к изменению концентрации внутриклеточного кальция и релаксации клеток. Результаты проведенных исследований

Таблица 2. БД, применяемые при ХОБЛ

Название	Дозированный ингалятор, доза (мкг)	Продолжительность действия (ч)
β_2-агонисты короткого действия (КДБА)		
Фенотерол	ДАИ, 100–200	4–6
Сальбутамол	ДАИ, 100	4–6
β_2-агонисты длительного действия (ДДБА)		
Салметерол	ДАИ, 25–50	12
Формотерол	ПИ, 4,5–9	12
Индакатерол	ПИ, 150–300	24
Олодатерол	ДАИ, 2,5	24
Антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ)		
Ипратропия бромид	ДАИ, 20	4–6
Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ)		
Аclidиния бромид	ПИ, 322	12
Гликопиррония бромид	ПИ, 50	24
Тиотропия бромид	ДАИ, 2,5; ПИ, 18	24
Умеклидиния бромид	ПИ, 55	24
Фиксированные комбинации «β_2-агонист короткого действия/антихолинергический препарат короткого действия» (КДБА/КДАХ)		
Фенотерол/ипратропия бромид	ДАИ, 50/20	4–6
Фиксированные комбинации «β_2-агонист длительного действия/антихолинергический препарат длительного действия» (ДДБА/ДДАХ)		
Индакатерол/гликопирроний	ПИ, 110/50	24
Олодатерол/тиотропий	ДАИ, 2,5/2,5	24
Вилантерол/умеклидиний	ПИ, 22/55	24
Формотерол/аclidиний	ПИ, 12/400	12
Формотерол/гликопирроний *	ДАИ, 9,6/18	12

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ – порошковый ингалятор.
* Не зарегистрирован в РФ.

свидетельствуют, что ДДБА достоверно улучшают функцию легких, уменьшают выраженность симптомов, повышают толерантность к физическим нагрузкам и, что особенно важно, снижают частоту обострений ХОБЛ [8]. Бронхорасширяющий эффект препаратов не зависит от выраженности бронхиальной обструкции. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциирующимися с приемом ДДБА, являются тахикардия, тремор, беспокойство и бессонница. Наличие у больных ХОБЛ патологии сердечно-сосудистой системы может сопровождаться повышением риска возникновения тахикардий, связанных с приемом препаратов данного класса [9]. С скромный арсенал ДДБА, состоящий из препаратов 12-часового действия салметерола и формотерола, в последние годы пополнился БД с 24-часовой активностью – индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом. Эффективность новых ДДБА имеет солидную доказательную базу. Согласно результатам проведенных исследований, по степени влияния на легочную функцию индакатерол сопоставим с тиотропия бромидом (ТБ) и значительно превосходит традиционные формотерол и салметерол [11]. В ходе рандомизированных исследований подтверждена эффективность и безопасность длительного применения при тяжелой ХОБЛ олодатерола [12]. Особого внимания заслуживает вилантерол. Новый БД демонстрирует высокую селективность в отношении β_2 -адренорецепторов, сопоставимую с таковой салметерола, и вместе с тем превосходит его по времени начала действия ($5,8 \pm 0,5$ и $15,2 \pm 0,6$ мин соответственно) [13]. В ходе исследований было показано, что однократное применение вилантерола в дозе 25 мкг у больных ХОБЛ уже через 6 мин увеличивает ОФВ₁ более чем на 100 мл от исходного [14]

Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ)

Антихолинергические препараты блокируют действие ацетилхолина на мускариновые холинергические рецепторы дыхательных путей, тем самым уменьшая бронхоконстрикцию. Согласно существующим данным, именно парасимпатическая холинергическая активность является доминирующим обратимым компонентом обструкции дыхательных путей при ХОБЛ [15]. Долгое время единственным доступным длительно действующим представителем этого класса БД оставался ТБ, что способствовало накоплению большого количества доказательных данных о применении препарата при ХОБЛ. Согласно полученным данным, ТБ улучшает показатели вентилиционной функции легких, снижает выраженность симптомов заболевания, значительно, чем ДДБА, уменьшает частоту обострений и частоту госпитализаций, улучшает качество жизни и увеличивает эффективность легочной реабилитации у больных ХОБЛ [16–18]. В последние годы на фармацевтическом рынке появились новые представители ДДАХ: гликопиррония бромид, аклидиния бромид и умеклидиния бромид. Отличительной чертой новых препаратов стало более быстрое, по сравнению с ТБ, развитие бронхолитического эффекта. В ходе контролируемых исследований получены убедительные доказательства эффективности новых ДДАХ

(табл. 3). Препараты обладают хорошим профилем безопасности. Наиболее частыми НЯ, связанными с их приемом, являются сухость во рту, тошнота, запор, задержка мочи. Результаты клинических исследований демонстрируют отсутствие влияния препаратов на смертность от кардиоваскулярных событий [19, 20]. Осторожность следует проявлять при назначении ДДАХ пациентам с глаукомой и состояниями, способствующими задержке мочи.

Фиксированные комбинации « β_2 -агонист длительного действия/антихолинергический препарат длительного действия» (ДДБА/ДДАХ)

Использование одного механизма бронходилатации, реализуемого при назначении ДДБА или ДДАХ оказывается недостаточным для значительной части больных ХОБЛ, что определяет необходимость комбинированного применения БД. Преимущества комбинированной терапии ДДБА и ДДАХ можно объяснить несколькими факторами: а) воздействием на оба механизма бронходилатации, б) синергизмом компонентов на пре- и постсинаптическом уровне, в) отсутствием влияния циркадной активности симпатической и парасимпатической нервных систем на выраженность бронхолитического эффекта [21, 22]. Комбинированное применение ДДБА и ДДАХ позволяет увеличить степень бронходилатации с меньшим или сопоставимым риском НЯ по сравнению с терапией БД одного класса, используемым в более высоких дозах [22]. Так, комбинированное применение ТБ и салметерола в отдельных ингаляторах сопровождалось более выраженным увеличением ОФВ₁ по сравнению с таковым при назначении отдельных компонентов при сопоставимой частоте возникновения НЯ [23]. Вместе с тем очевидно, что необходимость использования различных устройств доставки БД снижает комплаентность пациентов и эффективность терапии ХОБЛ, что обуславливает целесообразность использования фармакокинетически сопоставимых препаратов в виде фиксированных комбинаций. В настоящее время в РФ зарегистрированы четыре фиксированных комбинированных препарата ДДБА/ДДАХ: вилантерол/умеклидиний, олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний и формотерол/аклидиний. Эффективность их применения при ХОБЛ подтверждена результатами контролируемых исследований (табл. 3).

Первым представителем фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на отечественном фармацевтическом рынке стал вилантерол/умеклидиний (ВИ/УМЕК – Аноро Эллипта®), зарегистрированный в Российской Федерации в 2014 г. В одной дозе препарата содержится 22 мкг вилантерола (ВИ) и 55 мкг умеклидиния бромида (УМЕК). Оба компонента препарата характеризует быстрое начало действия и длительно сохраняющийся бронхорасширяющий эффект (24 часа), что позволяет использовать ВИ/УМЕК один раз в сутки. В ходе исследований комбинированного препарата, помимо улучшения функции дыхания, было продемонстрировано снижение риска обострений ХОБЛ по сравнению с таковыми при терапии отдельными компонентами [31, 32]. Особый интерес представляют результаты сравнительного исследования эффективности

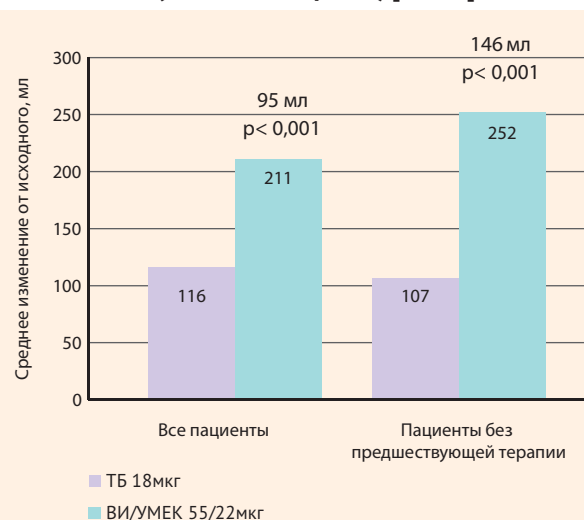
Таблица 3. Эффективность новых ДДАХ и фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ

Исследование	Препарат	Результаты	Ссылка
Jones с соавт., 2012	Акклидиния бромид	Повышение ОФВ ₁ , увеличение времени до первого обострения	[24]
Trivedi с соавт., 2014	Умеклидиния бромид	Повышение ОФВ ₁ , уменьшение одышки, повышение качества жизни	[25]
LaForce с соавт., 2016	Гликопиррония бромид	Уменьшение одышки, повышение качества жизни	[26]
Wedzicha с соавт., 2016	Индакатерол/гликопирроний vs флутиказон/салметерол	Снижение частоты обострений	[27]
Singh с соавт., 2014 D'Urzo с соавт., 2014	Формотерол/акклидиний	Уменьшение одышки, снижение частоты обострений	[28, 29]
Buhl с соавт., 2015	Олодатерол/тиотропий	Повышение ОФВ ₁ , повышение качества жизни	[30]
Donohue с соавт., 2014	Вилантерол/умеклидиний	Снижение частоты обострений	[31]

ВИ/УМЕК и ТБ (18 мкг) при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [33]. При оценке первичной конечной точки (конечного ОФВ₁ на 169-й день) разница между группами ВИ/УМЕК и ТБ оказалась статистически значимой и составила 112 мл ($p < 0,001$). Причем среднее время развития бронхолитического эффекта (увеличение ОФВ₁ на 100 мл и более) было на 12 мин меньше в группе ВИ/УМЕК. Достоверные раз-

Таблица 4. Частота возникновения НЯ при приеме ВИ/УМЕК и ТБ у больных ХОБЛ [35]

Ссылки	Нежелательные явления, %					
	Всего	Связанные с ИП	СНЯ	Отмена ИП	Головная боль	Назофарингит
Decramer et al.						
ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 212)	51	5	3	5	9	10
ВИ 22 мкг 1 р/сут (n = 209)	47	6	7	5	10	8
ТБ 18 мкг 1 р/сут (n = 208)	39	3	6	4	4	8
Decramer et al.						
ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 217)	59	7	10	9	10	6
ТБ 18 мкг 1 р/с (n = 215)	59	7	4	5	7	8
Maleki-Yazdi et al.						
ВИ/УМЕК 22/55 мкг 1 р/сут (n = 454)	44	4	4	4	9	6
ТБ 18 мкг 1 р/сут (n = 451)	42	4	4	3	7	7

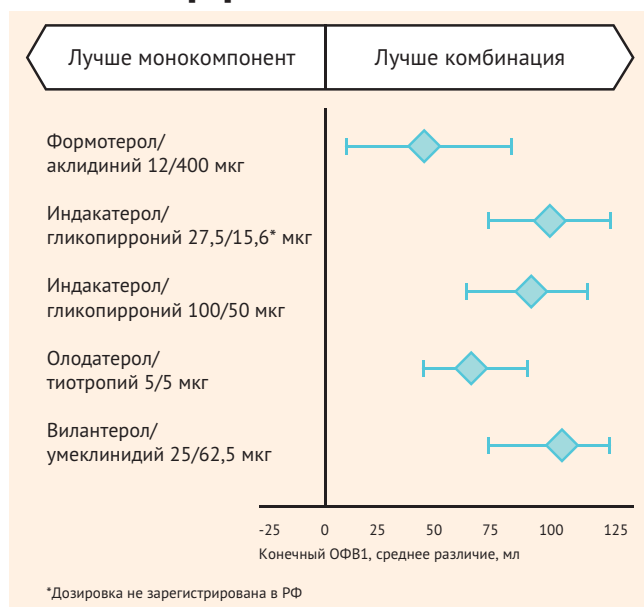
Рисунок 2. Среднее изменение конечного ОФВ₁ от исходного (169-й день терапии) [33, 34]

личия были выявлены также в сумме баллов вопросника госпиталя Святого Георгия на 168-й день исследования (2,1 балла, $p = 0,006$) и в количестве ингаляций препарата «по требованию» (1,4 раза в сутки, $p = 0,022$). При анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований было показано, что у пациентов, ранее не получавших постоянной бронхолитической терапии, улучшение функции дыхания может быть еще существеннее: разница по величине конечного ОФВ₁ на 169-й день между группами ВИ/УМЕК и ТБ составила 146 мл ($p < 0,001$) (рис. 2).

Согласно данным, полученным в ходе сравнительных исследований, профиль безопасности ВИ/УМЕК сопоставим с таковым ТБ (табл. 4).

В недавно опубликованном систематическом обзоре, включавшем результаты 22 рандомизированных клинических исследований с участием 23 168 больных ХОБЛ, оценивалась эффективность лечения комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами или другими бронхолитиками [36]. Главным выводом исследователей стало подтверждение преимущества фикс-

Рисунок 3. Влияние фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на изменение конечного ОФВ₁ в сравнении с монокомпонентами [36]



сированных комбинаций во влиянии на функцию дыхания больных ХОБЛ. Применение каждой из фиксированной комбинаций более значимо улучшало ОФВ₁ в сравнении с отдельными компонентами (рис. 3). Достоверных различий между комбинированными препаратами выявлено не было, однако ВИ/УМЕК более других улучшал функцию дыхания. Исследованные комбинации (ВИ/УМЕК, формотерол/аклидиний, индакатерол/гликопирроний) приводили к статистически достоверному ($p < 0,001$) уменьшению одышки в сравнении с монокомпонентами. Кроме того, было показано, что все комбинации ДДБА/ДДАХ не повышали риска серьезных НЯ и сердечно-сосудистых событий в сравнении с отдельными компонентами (рис. 4).

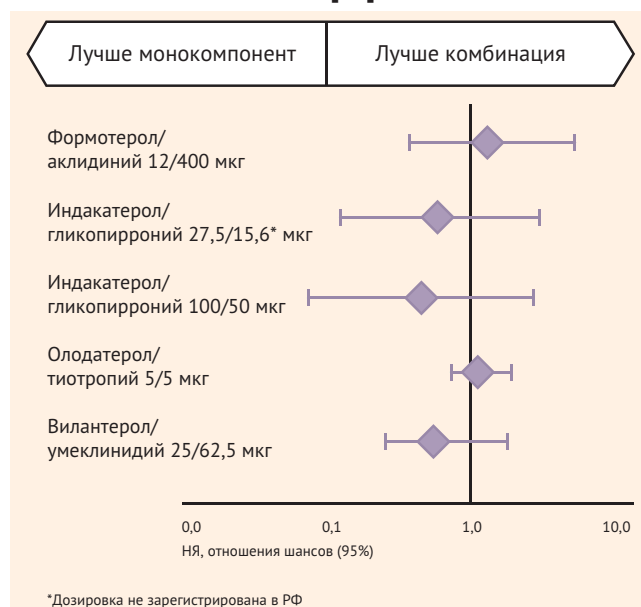
В первом прямом сравнительном исследовании фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ 24-часового действия ВИ/УМЕК сравнивался с олодатеролом/тиотропиумом в отношении влияния на функцию легких у больных ХОБЛ [37]. Согласно полученным данным, прирост конечного ОФВ₁ (рис. 5), форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха через 4 и 8 недель приема ВИ/УМЕК оказался достоверно выше таковых после приема олодатерола/тиотропия. На фоне терапии ВИ/УМЕК более значимо, чем в группе сравнения, сократилась частота применения препаратов скорой помощи: на 0,94 и 0,68 инг/сут соответственно ($p < 0,001$). Препараты продемонстрировали сопоставимые профили безопасности.

ИГКС/ДДБА ПРИ ХОБЛ

Современные подходы к назначению ИГКС/ДДБА при ХОБЛ без преувеличения можно назвать одним из наиболее обсуждаемых вопросов лечения заболевания.

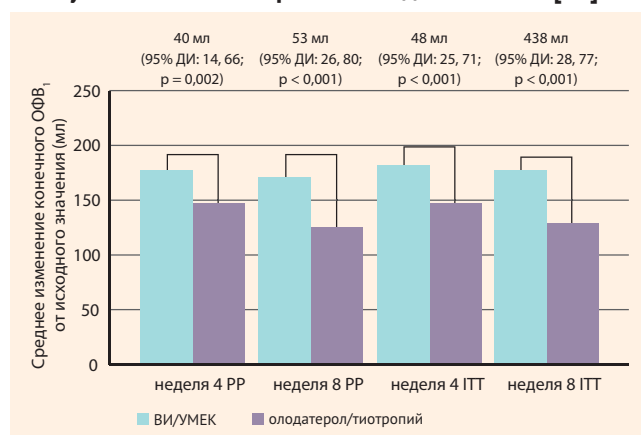
Фиксированные комбинированные препараты ИГКС/ДДБА были разработаны для лечения пациентов с бронхи-

Рисунок 4. Влияние фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ на риск серьезных сердечно-сосудистых НЯ в сравнении с монокомпонентами [36]



альной астмой (БА), но, кроме того, они продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с ХОБЛ. Научным обоснованием для использования комбинации ИГКС/ДДБА служит комплементарное взаимодействие компонентов: ИГКС повышают экспрессию гена β_2 -рецептора и уменьшают потенциал для развития его десенситизации, в свою очередь, ДДБА повышают чувствительность ГКС-рецепторов [38]. «Классическими» представителями данного класса препаратов являются широко используемые при лечении ХОБЛ салметерол/флутиказона пропионат (САЛ/ФП) и будесонид/формотерол (БУД/ФОРМ). К настоящему времени накоплены многочисленные доказательства преимущества эффективности ИГКС/ДДБА по сравнению с монотерапией отдельными компонентами у пациентов с ХОБЛ. Особенно важно отметить влияние фиксированных комбинированных препаратов на частоту обостре-

Рисунок 5. Прирост конечного ОФВ₁ от исходного значения у больных ХОБЛ через 4 и 8 недель лечения [37]

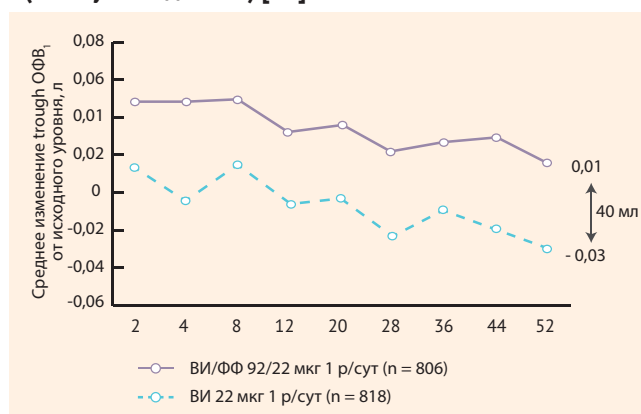


ний заболевания. Как свидетельствуют результаты мета-анализов контролируемых клинических исследований, применение ИГКС/ДДБА сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА [39, 40]. Так, согласно данным, полученным в ходе исследования TORCH, применение САЛ/ФП позволило уменьшить частоту среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания на 25% по сравнению с плацебо, что оказалось более значимым, чем снижение данного показателя при приеме салметерола и флутиказона пропионата [41]. Сопоставимые результаты были получены и при изучении эффективности БУД/ФОРМ: было показано, что длительный прием препарата сопровождается снижением частоты тяжелых обострений заболевания на 24% по сравнению с плацебо, а также увеличением продолжительности периода до следующего обострения ХОБЛ, требующего назначения глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь [42, 43]. Кроме того, в ходе контролируемых исследований было продемонстрировано, что назначение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА ассоциируется с уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ, улучшением показателей легочной функции и качества жизни пациентов [44, 45]. Влияние ИГКС на течение заболевания нашло подтверждение и в ходе 12-месячного исследования у пациентов с тяжелой ХОБЛ. В течение run-in-периода (6 недель) все пациенты (n = 2488) принимали трехкомпонентную терапию (ТБ 18 мкг/сут, салметерол 50 мкг 2 р/сут и флутиказона пропионат 500 мкг 2 р/сут). В ходе исследования было показано, что постепенный (в течение 12 недель) отказ от приема ИГКС не сопровождался увеличением частоты среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания, но в то же время ассоциировался с достоверным снижением показателей легочной функции [46].

Вилантерол/флутиказона фураат

В 2014 г. в РФ был зарегистрирован новый представитель фиксированных комбинированных препаратов вилантерол/флутиказона фураат (ВИ/ФФ – Релвар Эллипта®). Препарат выпускается в форме дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола (ВИ) и 92 или 184 мкг флутиказона фурата (ФФ). Доза, рекомендованная для лечения пациентов с ХОБЛ, составляет 22/92 мкг 1 р/сут. Помимо нового высокоселективного ДДБА вилантерола, вызывающего быструю и длительно сохраняющуюся бронходилатацию, препарат содержит и новый ИГКС. Второй компонент ВИ/ФФ является синтетическим трехфтористым ГКС с выраженным противовоспалительным действием. Аффинность ФФ к ГКС-рецепторам превосходит таковую флутиказона пропионата и мометазона фурата [47]. Пероральная биодоступность нового ИГКС низкая и составляет 1,26% [48]. Оба компонента ВИ/ФФ характеризуются 24-часовой активностью, что определяет возможность его однократного приема и выгодно отличает новый препарат от уже существующих представителей ИГКС/ДДБА. В ходе контролируемых клинических исследований было показано, что прием ВИ/ФФ сопровождается достоверным улучшением показателей

Рисунок 6. Влияние ВИ/ФФ на изменение ОФВ₁ (совокупные данные) [50]



легочной функции по сравнению с плацебо и отдельными компонентами препарата [49]. Так, увеличение конечного (trough) ОФВ₁ в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ в дозе 92/22 мкг, по сравнению с пациентами, принимавшими ВИ, согласно совокупным данным двух 12-месячных исследований, составило 40 мл (рис. 6).

Особого внимания заслуживает влияние ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ. При объединенном анализе данных, полученных в ходе двух сравнительных исследований, частота среднетяжелых и тяжелых обострений в группе пациентов, принимавших ВИ/ФФ, была на 30% меньше таковой у пациентов в группе ВИ [50]. Следует отметить, что наиболее выраженным данный эффект оказался при назначении препарата в дозе 22/92 мкг/сут, дополнительных преимуществ использования ВИ/ФФ в дозе 22/184 мкг/сут показано не было [50]. Результаты исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения ВИ/ФФ у пациентов с ХОБЛ, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, сопоставимой с таковой САЛ/ФП. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследований, были головная боль и назофарингит [51]. Профиль безопасности ВИ/ФФ по сравнению с ВИ представлен в таблице 5.

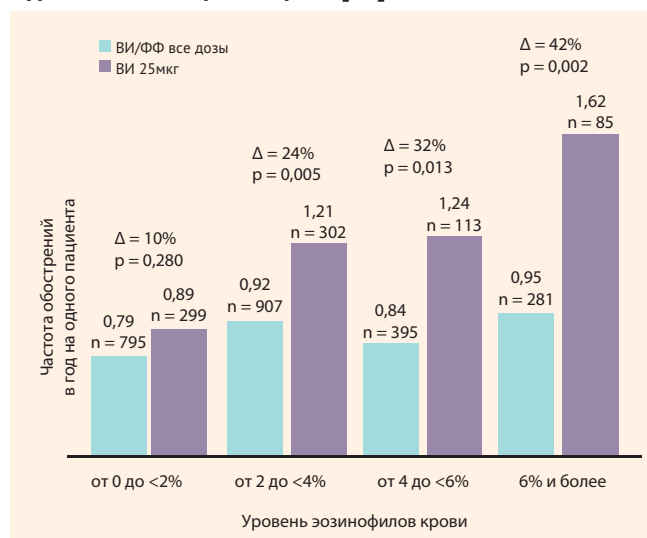
Вместе с тем следует отметить, что применение ВИ/ФФ, как и других представителей ИГКС/ДДБА, сопровождается повышением риска возникновения пневмоний у больных ХОБЛ [50, 52]. Помимо этого, определенные сомнения в целесообразности широкого использования ИГКС/ДДБА при ХОБЛ вызывают и не всегда однозначные результаты их применения при данном заболевании [53]. Объяснением данного факта служат особенности развития воспаления: если при БА основными клеточными элементами воспаления являются эозинофилы, то в реализации воспалительного ответа при ХОБЛ основную роль играют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты (CD8⁺). Эозинофильная инфильтрация дыхательных путей выявляется во время обострений, а также при наличии хронического кашля. Указанные ограничения определяют необходимость поиска фенотипов пациентов с ХОБЛ, назначение ИГКС/ДДБА которым является наиболее оправданным. Особый интерес в этой связи представляют резуль-

Таблица 5. Частота возникновения НЯ, % [50]

Нежелательные явления	ВИ/ФФ, 92/22 мкг/сут (n = 806)	ВИ, 22 мкг/сут (n = 818)
Местные НЯ	11,7	15,0
Прекращение исследования в связи с НЯ	7,7	5,5
Кардиоваскулярные события	12,0	12,1
Пневмония	6,3	3,3
Повреждения костной ткани (включая переломы)	3,3	1,1
Гиперчувствительность	4,6	3,2
Гипергликемия	1,9	1,7
Гипокалиемия	0,1	1,0
Тремор	3,1	2,1

таты анализа клинических исследований ВИ/ФФ, в ходе которого были получены доказательства того, что количество эозинофилов крови, определяемое при стабильном течении ХОБЛ, коррелирует с выраженностью терапевтического ответа на применение ИГКС [54]. При анализе результатов двух 12-месячных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке влияния ВИ/ФФ на частоту обострений ХОБЛ, было показано, что у пациентов с эозинофилией крови $\geq 2\%$, принимавших ВИ/ФФ, частота тяжелых и среднетяжелых обострений уменьшилась на 29% по сравнению с таковой в группе ВИ. Вместе с тем среди пациентов, количество эозинофилов крови которых было менее 2%, эффективность комбинированного препарата была не столь выражена: частота обострений уменьшилась на 10% (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние ВИ/ФФ на частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ у пациентов с различным уровнем эозинофилов крови [54]



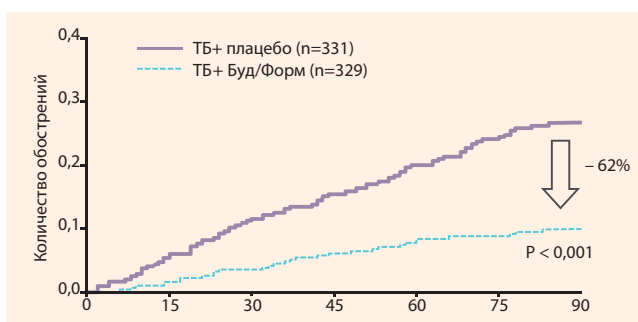
Схожие результаты были получены и при стратификации пациентов по абсолютному числу эозинофилов (менее или $\geq 150/\text{мм}^3$). Следует отметить, что на момент включения в исследования у 66% пациентов с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ уровень эозинофилов крови составил $\geq 2\%$. Частота обострений заболевания у таких пациентов в группе ВИ оказалась достоверно выше таковой у пациентов с низким количеством эозинофилов, что свидетельствует о прогностической значимости данного маркера при ХОБЛ. Корреляция между количеством эозинофилов крови и частотой возникновения пневмонии у пациентов, принимавших ВИ/ФФ, выявлена не была. В то же время такая корреляция была обнаружена в группе пациентов, принимавших ВИ. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют, что число эозинофилов крови служит предиктором терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА при ХОБЛ, и, таким образом, позволяют выделить фенотип пациентов, у которых назначение препаратов данного класса будет наиболее целесообразным [3, 7]. Говоря о месте ИГКС/ДДБА в терапии ХОБЛ, необходимо отметить и преимущества сочетанного применения данных препаратов с ДДАХ. Так, в ходе сравнительного исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии БУД/ФОРМ и ТБ при тяжелой ХОБЛ, помимо благоприятного влияния тройной терапии на показатели легочной функции и качество жизни пациентов, было показано значительное снижение частоты тяжелых обострений заболевания по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших монотерапию ТБ (рис. 8).

Преимущества тройной терапии с использованием нового ИГКС/ДДБА также были подтверждены в ходе контролируемых исследований. Результаты двух параллельных исследований применения ВИ/ФФ в дозе 22/92 мкг в сочетании с УМЕК 55 мкг у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ продемонстрировали, что в группе пациентов, получавших тройную терапию, отмечалось достоверное улучшение показателей легочной функции и снижение количества ингаляций препарата «по требованию» [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным направлением фармакотерапии ХОБЛ до настоящего времени остается использование БД, при этом наиболее перспективным представляется применение

Рисунок 8. Частота тяжелых обострений ХОБЛ [55]



РЕЛВАР ЭЛЛИПТА ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ ИГКС/ДДБА В ДОСТИЖЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ КОНТРОЛЯ БА^{1*} И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1-2*}



На 25% больше пациентов с улучшением контроля по АСТ vs другие ИГКС/ДДБА^{1*}; На 27% больше пациентов с улучшением качества жизни vs другие ИГКС/ДДБА^{1-2*}

* В отношении достижения контроля: в группе препарата Релвар Эллипта 70% пациентов достигли контроль БА (n=637/908), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 56% (n=511/916). ОШ: 1.95, 95% ДИ: 1.60, 2.38. В отношении улучшения качества жизни: 56% в группе препарата Релвар Эллипта достигли значимого улучшения качества жизни (n=669/1193), в группе ИГКС/ДДБА двукратного применения 44% (n=528/1209). ОШ: 1.79, 95% ДИ: 1.51, 2.13; p<0.001

Наиболее часто используемыми препаратами группы ИГКС/ДДБА являлись: Серетид (салметерол/флутиказона пропионат)³; Симбикорт (будесонид/формотерол)⁴; Фостер (беклометазон/формотерол)⁵

БА - бронхиальная астма, ИГКС/ДДБА - ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий β_2 -агонист

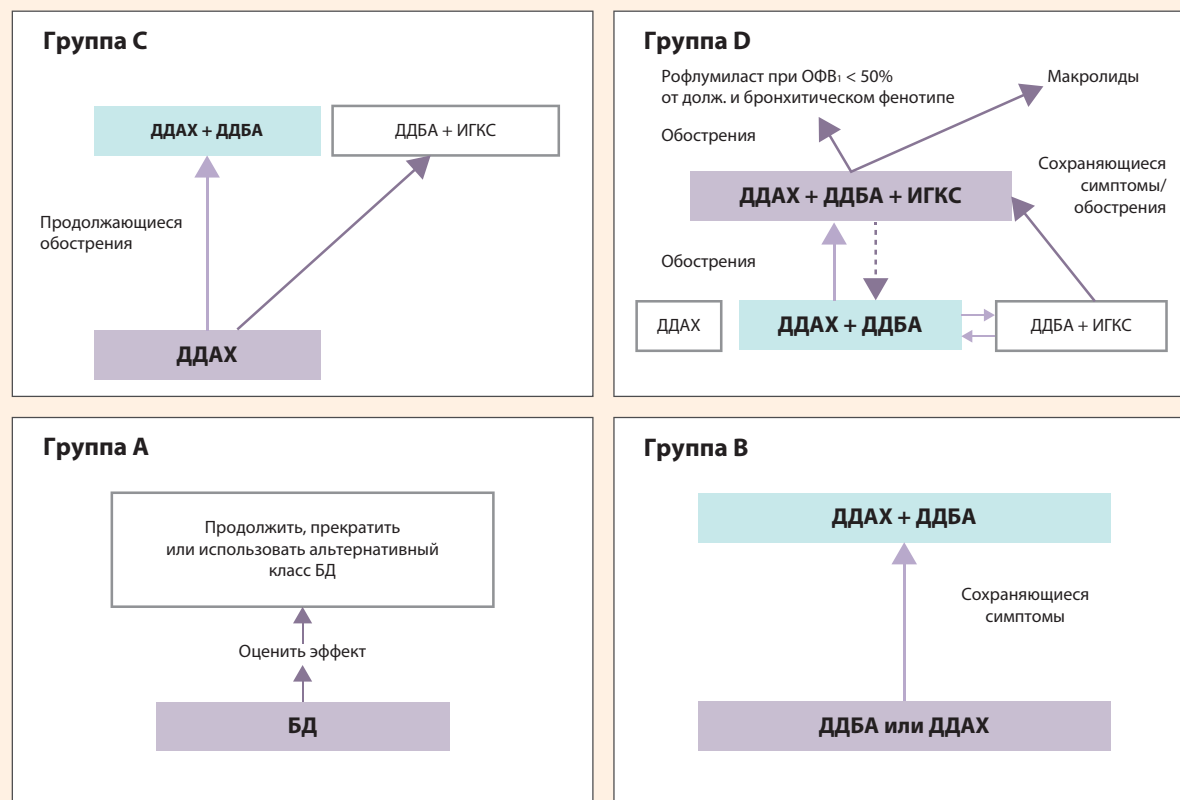
1. Woodcock A, Vestbo J, BAKERLY ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8; 2. GSK. Data on file. 2017; RF/FT/0127/17; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Серетид Мультидиск; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт Турбухалер; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фостер.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта №ЛП 002451 от 07.11.2017 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерола трифенатат + флутиказона фураат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза вилантерола + флутиказона фураата соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы и обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему лёгких. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на молочный белок или повышенной чувствительности к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат в дозе 22/184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам, страдающим тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом легких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Применение препарата у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Только для ингаляционного применения, в одно и то же время, один раз в сутки, ежедневно. Для лечения бронхиальной астмы у взрослых и подростков 12 лет и старше рекомендована 1 ингаляция 22/92 мкг или 22/184 мкг 1 раз/сутки. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза 1 ингаляция 22/92 мкг/доза 1 раз/сутки. Дозировка 22/184 мкг не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. Для пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени максимальная доза составляет 22 мкг + 92 мкг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка, мышечный спазм. Нечасто: экстрасистолия. Редко: парадоксальный бронхоспазм, учащенное сердцебиение, тахикардия, тремор, тревога, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактика, ангионевротический отек, сыпь, крапивница. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Передозировка может вызвать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерных для передозировки бета2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фураата. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение без наблюдений врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. Пациентам следует рекомендовать продолжить лечение. В ходе клинических исследований у пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии; частота возникновения переломов костей была низкой во всех лечебных группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фураата, но несколько выше (2%), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (<1%). ФОРМА ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковом ингаляторе. УСЛОВИЯ ВЫПУСКА. По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте ru.safety@gsk.com. На правах рекламы. RU/FFT/0025/18 15.05.2018



Рисунок 9. Фармакотерапия ХОБЛ [55]



ние комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ, что нашло отражение на страницах современных рекомендаций по ведению больных данной категории (рис. 9). Вместе с тем у части больных ХОБЛ оправданно назначение ИГКС/ДДБА. Показанием для назначения данных препаратов служат сохраняющиеся, несмотря на проводимую терапию, обострения у пациентов групп С и D. Для пациентов группы D рекомендовано комбинированное использование ИГКС/ДДБА с ДДАХ (рис. 9).

Предикторами терапевтической эффективности ИГКС/ДДБА являются повышенное содержание эози-

нофилов в мокроте и/или в крови (вне обострения), а также наличие смешанного фенотипа БА-ХОБЛ [3, 7]. Появление значительного числа новых лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ, наблюдаемое в последние годы, отражает сохраняющуюся актуальность проблемы ведения больных данной категории и позволяет расширить возможности фармакотерапии заболевания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 7–16.
- Marchetti N, Criner GJ, Albert RK. Preventing acute exacerbations and hospital admissions in COPD. *Chest*, 2013, 143(5): 1444–1454.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2018). Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
- Barrecheuren M, Monteagudo M, Ferrer J, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med*, 2016, 111: 47–53.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю. и соавт. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*, 2016, 3: 20–25. /Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, et al. Frequency of separate phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation, characteristics and approaches to treatment. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2016, 3: 20–25.
- Ohar JA, Donohue JF. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31: 321–333.
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (пересмотр 2018 года). /Russian Respiratory Society. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines (2018 revision). <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 775–789.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*, 2012, 142: 305–311.
- Korn S, Kerwin E, Atis S, et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*, 2011, 105(5): 719–726.
- Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 155–162.
- Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD

- 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9(1): 629–645.
13. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem*, 2010, 53(11): 4522–4530.
14. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest*, 2012, 142(1): 119–127.
15. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med*, 1984, 311: 421–425.
16. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543–1554.
17. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9696): 1171–1178.
18. Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2009, 169(15): 1403–1410.
19. 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.
20. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300: 1439–1450.
21. Meurs H, Dekkers B G, Maarsingh H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(1): 145–155.
22. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 257–267.
23. van Noord JA, Aumann J, Janssens E, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med*, 2010, 104(7): 995–1004.
24. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 830–836.
25. Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 72–81.
26. LaForce C, Feldman G, Spangenthal S, et al. Efficacy and safety of twice daily glycopyrrolate in patients with stable, symptomatic COPD with moderate-to-severe airflow limitation: the GEM1 study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(1): 1235–1243.
27. Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(5): 541–549.
28. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORMCOPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 178.
29. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*, 2014, 15: 123.
30. 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: 969–979.
31. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res*, 2014, 15(1): 78.
32. Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*, 2014, 145(5): 981–991.
33. Maleki-Yazdi M R, Kaelin T, Richard N, et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*, 2014, 108 (12): 1752–1760.
34. 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.
35. Blair HA, Deeks ED. Umeclidinium/vilanterol: a review of its use as maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*, 2015, 75: 61–74.
36. Calzetta L, Rogliani P, Matera M G, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 2016, 149(5): 1181–1196.
37. Feldman GJ et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*, 2017, 34: 2518–33.
38. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*, 2002, 19: 182–91.
39. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: CD003794.
40. Nannini LJ, Lasserion TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9: CD006829.
41. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 775–789.
42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 21: 74–81.
43. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 22: 912–919.
44. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz M, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300: 2407–2416.
45. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 449–456.
46. 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.
47. Valotis A, Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respiratory Research*, 2007, 8: 54–62.
48. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Relvar Ellipta inhalation powder. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
49. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/ vilanterol (100/25, 200/25 lg) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med*, 2013, 107(4): 550–559.
50. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(3): 210–23.
51. McKeage K. Fluticasone Furoate/Vilanterol: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*, 2014, 74: 1509–1522.
52. Finney L, Berry M, Singanayagam A, et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 919–932.
53. Wedzicha JA, Calverley PMA, 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.
54. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. 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(6): 435–442.
55. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 741–50.
56. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med*, 2015, 109(9): 1155–1163.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., профессор, завкафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Романовских Анна Геннадьевна – к.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Белоцерковская Юлия Геннадьевна – к.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва