

# ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХОБЛ:

## ПРОБЛЕМА ВЫБОРА

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим со временем и не обратимым полностью ограничением воздушного потока, что наряду с выраженностью клинических симптомов и частотой повторно переносимых обострений относится к числу его ключевых характеристик [1, 2]. Основным «инструментом» в достижении терапевтических целей согласно современным рекомендациям – GOLD [1], GesEPOC [3], NICE [4], PPO [5] и др. – являются бронходилататоры. Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ, вилантерол/умеклидиний.

A.I. SINOPALNIKOV, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### FIXED-DOSE COMBINATIONS OF BRONCHODILATORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COPD: PROBLEM OF CHOICE

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterized by air flow limitation that progresses over time and is not fully reversible, which, along with the severity of clinical symptoms and the frequency of relapses, is one of its key characteristics [1, 2]. The main “tool” in achieving therapeutic goals in accordance with current guidelines GOLD [1], GesEPOC [3], NICE [4], PPO [5], etc. - are bronchodilators. Fixed-dose combinations of long acting beta-2 agonists/long acting anticholinergic agents provide optimal bronchodilation and play a primary role in preventing exacerbations of COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, fixed-dose combinations of LABA/LAAC, vilanterol/umeclidinium.

Современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей: а) уменьшение влияния болезни на повседневную активность пациента, а именно: достижение симптоматического контроля, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни; б) снижение риска развития таких событий, как обострения заболевания, прогрессирующее падение легочной функции и смерть больного. И основным «инструментом» в достижении этих целей согласно современным рекомендациям: GOLD, GesEPOC, NICE, PPO и др. – являются бронходилататоры [1, 3–5]. Так, в частности, на страницах рекомендаций GOLD роль и место бронходилататоров в терапии ХОБЛ определяется следующим образом: «Стартовая» терапия больных ХОБЛ предполагает назначение бронходилататоров или их комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами, но не применение последних (в рамках монотерапии)» [1].

Бронходилатация достигается применением двух основных фармакологических стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию бета<sub>2</sub>-адренорецепторов (бета2-агонисты), и непрямой – посредством ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинэргические препараты) [6]. Выбор бронходилататоров в качестве терапии первой линии у больных ХОБЛ аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1).

При этом в последние годы особый интерес привлекают фиксированные комбинации длительно действующих бета2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) (табл. 2), которые, по мнению экспертов программы GOLD, следует рассматривать как препараты первой линии у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии [1]. Более точное определение места фиксированным комбинациям ДДБА/ДДХБ мы находим на страницах испанских рекомендаций – их назначение является приоритетным у всякого больного высокого риска независимо от клинического фенотипа, что определяется тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией либо выраженной одышкой (mMRC ≥ 2) или по крайней мере двумя эпизодами нетяжелого обострения или потребовавшим госпитализации одним эпизодом тяжелого обострения за истекший год, а также комбинацией указанных факторов [3].

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между бета2-агонистами и холиноблокаторами очень сильна. Действительно, бета2-агонисты вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции. В противоположность этому холиноблокаторы ингибируют бронхо-

**Таблица 1. Фармакологические и клинические эффекты бронходилататоров у больных ХОБЛ**

Фармакологические эффекты
<b>А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• бронходилатация (↑ ОФВ<sub>1</sub>)</li> <li>• ↓ «воздушные ловушки», ↓ гиперинфляция</li> </ul>
<b>Б. Небронходилатирующие эффекты</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• бета2-агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [7]; цитопротекция слизистой бронхов [8]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [9] и др.;</li> <li>• антихолинергические препараты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK1/2-зависимое высвобождение лейкотриена В4) – антинейтрофильный эффект [10]</li> </ul>
Клинические эффекты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ одышка (↓ сопротивление дыхательных путей; ↓ статическая гиперинфляция)</li> <li>• ↑ толерантность к физической нагрузке (↑ динамическая гиперинфляция)</li> <li>• ↑ качество сна (↓ ночной бронхоспазм)</li> <li>• ↑ качество жизни</li> <li>• ↓ частота обострений заболевания</li> </ul>
Примечание. ERK 1/2 – внеклеточные сигнал-регулируемые киназы.

констрикторные эффекты ацетилхолина, вступают с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм бета2-агонистов [11].

К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, полученный в рамках плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем (ДДБА, ДДХБ и ИГКС/ДДБА<sup>1</sup>) [12, 13]. Так, в частности, согласно выводам недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, включавших 23 исследования (20 185 больных), фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в ходе рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью ≥ 12 нед. превосходят холиноблокаторы и ИГКС/ДДБА по величине прироста «наименьшего» (предбронхолитического) ОФВ<sub>1</sub><sup>2</sup>, причем в большинстве случаев прирост этого показателя превышал минимальные клинически значимые величины (>100 мл). Достоверным было превосходство комбинированной терапии и во влиянии на выраженность одышки (транзиторный индекс одышки), формализованные критерии качества жизни (вопросник SGRQ<sup>3</sup>), частоту ситуационного применения бронходилататоров короткого действия. Важнейшим с клинической точки зрения явилось достоверное преимущество ДДБА/ДДХБ над ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (ОШ<sup>4</sup> 0,82; 95% ДИ<sup>5</sup>: [0,75–0,91]) [14]. Более привлекательным пред-

ставлялся и профиль безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, характеризующийся по сравнению с ИГКС/ДДБА меньшим риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – (ОШ 0,94; 95% ДИ: [0,89–0,99]), в т. ч. и ятрогенной пневмонии (ОШ 0,59; 95% ДИ: [0,43–0,81]), а также минимальной (в сравнении с ДДХБ) вероятностью прекращения терапии ввиду ее неэффективности (ОШ 0,66; 95% ДИ: [0,51–0,87]) или (в сравнении с ИГКС/ДДБА) ввиду развития НЛР (ОШ 0,83; 95% ДИ: [0,69–0,99]) [14].

**В последние годы особый интерес привлекают фиксированные комбинации длительно действующих бета2-агонистов и длительно действующих холиноблокаторов, которые следует рассматривать как препараты первой линии у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии**

Сходными оказались и выводы кохрейновского обзора 11 рандомизированных контролируемых исследований (9 839 больных), подготовленного N. Horita и соавт. [15]. Авторами было показано, что в ходе длительного приема (≤52 нед.) больными ХОБЛ фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ (по сравнению с ИГКС/ДДБА) наблюдаются достоверное снижение частоты обострений заболевания (ОШ 0,82; 95% ДИ: [0,70–0,96]), уменьшение риска развития пневмонии (ОШ 0,57; 95% ДИ: [0,42–0,79]) и улучшение качества жизни, а именно увеличение числа больных с изменением на 4 балла (минимальное клинически значимое различие) и более

**Таблица 2. Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в лечении больных ХОБЛ**

ДДБА/ДДХБ	Средство доставки
Индакатерол/гликопирроний*, 110/50 мкг·1 р/сут В США зарегистрирован другой режим дозирования – 27,5/15,6 мкг·2 р/сут	Однодозовый порошковый ингалятор Breezhaler
Вилантерол/умеклидиний**, 25/62,5 мкг·1 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор Ellipta
Олодатерол/тиотропиум***, 2,5/2,5 мкг·1 р/сут	Многодозовый ингалятор, поддерживающий технологию «soft-mist» («мягкий туман»), RespiMat
Формотерол/аклидиний****, 400/12 мкг·2 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор Genuair
Формотерол фумарат/гликопирроний****, 4,8/9 мкг·2 р/сут	Дозированный аэрозольный ингалятор Aerosphere
Примечание. ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; в Российской Федерации препараты зарегистрированы под следующими торговыми названиями: * Ультибро Бризхалер. – ** Аноро Эллипта. – *** Спирито Респимат. – **** Дуаклир Джентуэйр. – ***** Не зарегистрирован.	

<sup>1</sup> Ингаляционные глюкокортикостероиды

<sup>2</sup> Объем форсированного выдоха за первую секунду

<sup>3</sup> St George's Respiratory Questionnaire (вопросник госпиталя Св.Георга)

<sup>4</sup> Отношение шансов

<sup>5</sup> Доверительный интервал

суммарного индекса вопросника SGRQ (ОШ 1,25 95% ДИ: [1,09–1,44]).

Таким образом, фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ превосходят по эффективности монокомпонентную терапию и комбинацию ИГКС/ДДБА, характеризуясь меньшим риском развития ятрогенной пневмонии по сравнению с лечебной программой, включающей ИГКС. Назначение последних становится оправданным лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль заболевания которых предполагает «ответ» на ИГКС (рис. 1).

Как уже говорилось выше, в настоящее время доступны 5 фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, четыре из которых зарегистрированы в нашей стране (табл. 2). И в этой связи возникает закономерный вопрос: являются ли продемонстрированные в ходе контролируемых исследований, систематических обзоров и метаанализов эффекты различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ в равной степени характерными для каждого из представителей этого класса лекарственных средств, а если нет, то какое клиническое значение могут иметь существующие между ними различия?

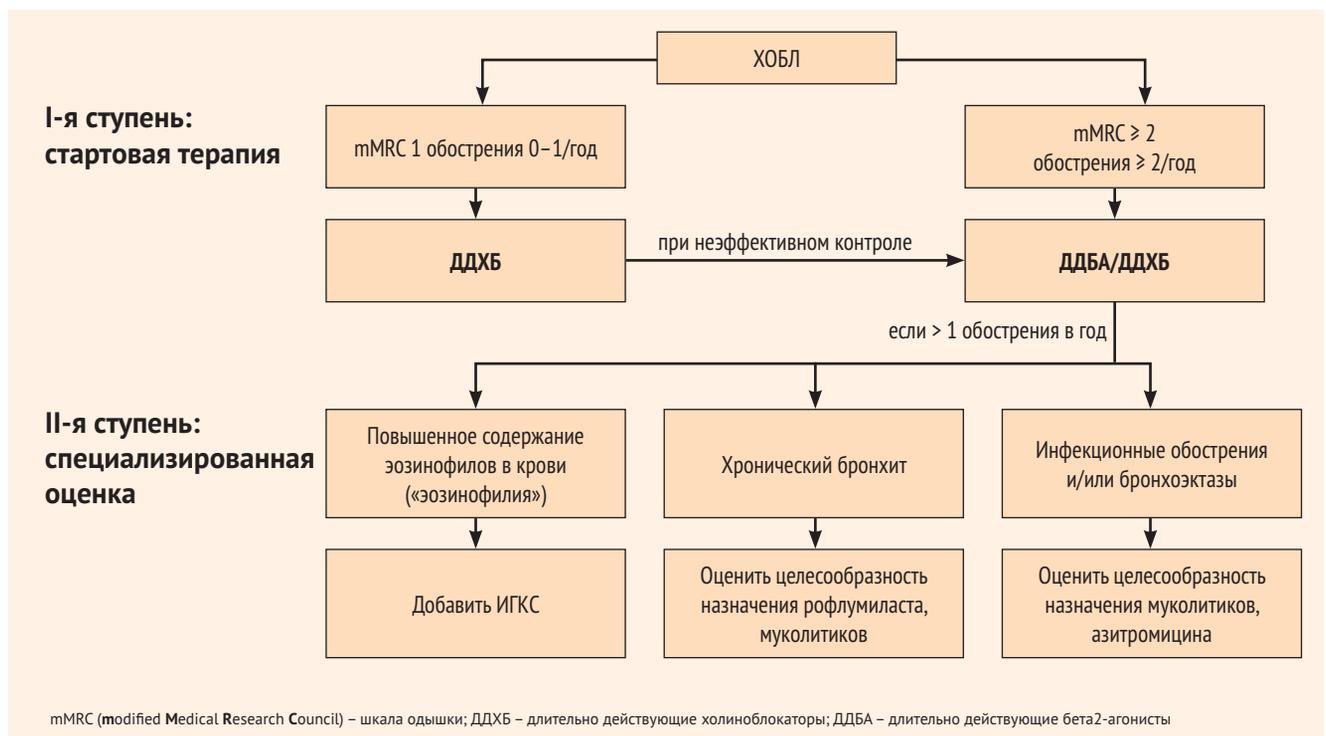
Однозначно ответить на этот вопрос сегодня не представляется возможным. Во-первых, большинство из проведенных ранее исследований, где оценивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, отличались между собой характеристиками пациентов, длительностью самих исследований, выбором препаратов активного контроля и «конечных точек» оценки эффективности. Во-вторых, до недавнего време-

ни отсутствовали исследования прямого сравнения («head-to-head») отдельных представителей класса ДДБА/ДДХБ между собой.

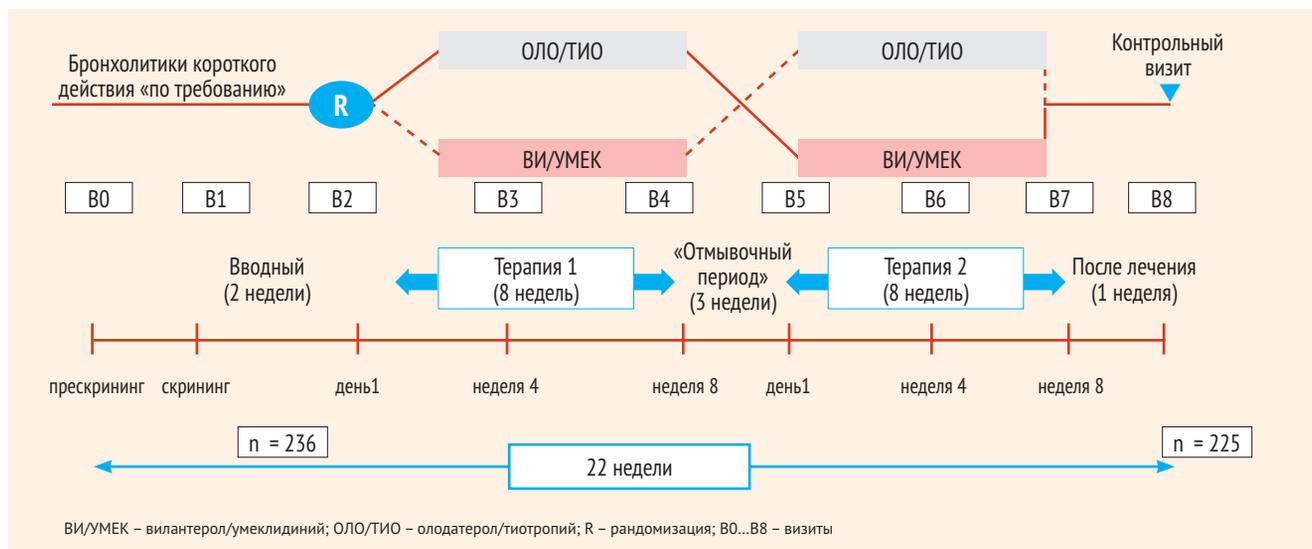
**Бета2-агонисты вызывают бронходилатацию посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции**

Очевидно, первым подобным опытом прямого сравнения явилось рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman и соавт. [17], в ходе которого сравнивались вилантерол/умеклидиний (25/62,5 мкг·1 р/сут) и олодатерол/тиотропий (5/5 мкг·1 р/сут) в группе симптоматических больных ХОБЛ (mMRC  $\geq 2$ ) 40 лет и старше ( $n = 236$ ), со среднетяжелой бронхиальной обструкцией ( $70\% \geq \text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ ), не получавших ИГКС (рис. 2). Авторами было показано, что эффективность вилантерола/умеклидиния при оценке степени повышения конечного («наименьшего» или предбронхолитического)  $\text{ОФВ}_1$  к исходу 8-недельного лечебного периода (первичная «конечная точка») превосходила таковую олодатерола/тиотропия на 41% – 180 и 128 мл соответственно ( $P < 0,01$ ), при этом различие в приросте у пациентов, ранее не получавших базисной терапии («наивные» пациенты), было еще большим и составляло 51% ( $P < 0,01$ ) в пользу комбинации «вилантерол/умеклидиний» [20].

**Рисунок 1. Лечебный алгоритм больных ХОБЛ [16]**



**Рисунок 2. Дизайн исследования [17]**



Как через 4, так и через 8 нед. применение вилантерола/умеклидиния в сравнении с олодатеролом/тиотропием сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения  $ОФV_1$  ( $\geq 100$  мл) – ОШ 2,09 и 2,05 ( $P < 0,001$ ) соответственно. Подобные различия в динамике сурrogатного показателя бронхиальной проходимости коррелировали с бóльшим в случае приема вилантерола/умеклидиния приростом емкости вдоха (+39%), более демонстративным регрессом клинических симптомов и меньшей потребностью ситуационного применения бронходилататоров короткого действия: -0,94/сут и -0,68/сут ( $P < 0,001$ ).

**Показано, что в ходе длительного приема ( $\leq 52$  нед.) больными ХОБЛ фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ (по сравнению с ИГКС/ДДБА) наблюдаются достоверное снижение частоты обострений заболевания**

Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 нед.), открытого дизайна исследования и ряда других ограничений. Однако при этом вывод авторов о существовании некоего «градиента эффективности» в ряду фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ представляется вполне аргументированным и совпадает с выводами ранее проведенных не прямых сравнительных исследований [18].

Несколько позже были опубликованы результаты еще двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований с перекрестным дизайном и двойным маскированием (A2349 и A2350), цель которых состояла в оценке эффективности и безопасности индакатерола/гликопиррония и вилантерола/умеклидиния у

симптоматических больных ХОБЛ ( $mMRC \geq 2$ ) со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной обструкцией [19]. В отличие в исследования G.J. Feldman и соавт. [17] допускалось включение больных, ранее получавших ИГКС, которые продолжали их прием на протяжении всего 24-недельного лечебного периода. Первичной «конечной точкой» обоих исследований была меньшая эффективность гликопиррония/индакатерола в сравнении с вилантеролом/умеклидинием в отношении влияния на площадь под кривой  $ОФV_1$  в течение 24 часов через 12 недель терапии ( $ОФV_1 AUC_{0-24}$ ). Разница в величине изменения исходной площади под кривой  $ОФV_1$  была больше на 11,5 мл и на 18,2 мл в группе вилантерола/умеклидиния, т. е. меньшая эффективность гликопиррония/индакатерола в сравнении с вилантеролом/умеклидинием подтверждена не была. Впрочем попытка сформулировать глобальные выводы данного исследования оказалась серьезно затруднена тем обстоятельством, что оно проводилось в США, и, естественно, дозировка применявшегося индакатерола/гликопиррония была специфичной для этой страны (27,5/15,6 мкг·2 р/сут).

**Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ превосходят по эффективности монокомпонентную терапию и комбинацию ИГКС/ДДБА, характеризуюсь меньшим риском развития ятрогенной пневмонии**

В настоящее время завершилось еще одно прямое сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности формотерола фумарата/гликопирролата (9,6/18 мкг·2 р/сут) и вилантерола/умеклидиния (25/62,5 мкг·1 р/сут) у больных ХОБЛ со среднетяжелой – крайне тяжелой бронхиальной обструкцией [21]. Первичной «конечной точкой» в этом исследовании была

также меньшая эффективность по минимальному и пиковому значениям ОФВ<sub>1</sub>. В этом прямом сравнении, проводимом в параллельных группах в течение 24 нед., также не удалось достичь заявленной «конечной точки» при сравнении формотерола фумарата/гликопирролата (9,6/18 мкг·2 р/сут) с комбинацией «вилантерол/умеклидиний».

**Применение вилантерола/умеклидиния в сравнении с олодатеролом/тиотропиумом сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения ОФВ<sub>1</sub>**

Таким образом, сегодня мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ. Превосходя плацебо и активный контроль (ДДБА, ДДХБ, ИГКС/ДДБА), комбини-

рованные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу, хотя имеющаяся доказательная база (неравнозначная по числу, масштабу и дизайну исследований), в т. ч. и единичные прямые сравнительные исследования, не позволяет сделать в каждом конкретном случае однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. Между тем интересным представляется то обстоятельство, что в проведенных прямых сравнительных исследованиях «двойных» комбинаций в качестве первичной «конечной точки» использовался ОФВ<sub>1</sub>, а в качестве препарата сравнения – комбинация «вилантерол/умеклидиний» в ингаляторе Эллипта. Очевидно, накопление в ближайшей и среднесрочной перспективе данных из реальной клинической практики, дополненных результатами большего числа прямых сравнительных исследований, облегчат врачу выбор «правильного препарата» для «правильного пациента» ХОБЛ.



*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2018-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
- Lopez-Campos JL. Treatment strategies in chronic obstructive pulmonary disease: a proposal for standardization. *Arch Bronconeumol*, 2010, 46: 617-620.
- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017: pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53: 324-335.
- COPD: NICE guideline DRAFT (July 2018). Available from: <http://www.nice.org.uk>.
- Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J COPD*, 2018, 13: 183-187.
- Williams DM, Rubin BK. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir Care*, 2018, 63: 641-654.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest*, 2001, 120: 258-270.
- Hanania NA, Moore RH. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004, 3: 271-277.
- Bennett WD, Almond MA, Zeman KL, et al. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19: 96-100.
- Profita M, Giorgi RD, Sala A, et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy*, 2005, 60: 1361-1369.
- Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23: 257-267.
- Miravittles M, Baek S, Vithlani V, Lad R. Optimal bronchodilation for COPD patients: are all long-acting beta2-agonist/long-acting muscarinic antagonists the same? *Tuberc Respir Dis*, 2018, 81: 198-215.
- Price D, Østrem A, Thomas M, Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J COPD*, 2017, 12: 141-168.
- Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD*, 2017, 12: 07-922.
- Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD012066.
- Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J*, 2017, 49: 1602200.
- Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, 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: 2518-2533.
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*, 2016, 149: 1181-1196.
- Kerwin E, Ferguson GT, Sanjar S, et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung*, 2017, 195: 739-747.
- Navarrete BA et al. Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium/Olodaterol in Maintenance-Naïve Patients with Moderate Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Post Hoc Analysis. *Pulm Ther*, 2018, June 20.
- <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2018/astrazeneca-provides-update-on-aeristo-phase-iiib-trial-for-bevespi-aerosphere-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease23082018.html>.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

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