

Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации

Е.В. Болотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Введение. Низкая приверженность к лечению существенно повышает вероятность развития осложнений, что приводит к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение.

Цель. Изучить приверженность и эффективность лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, группа D) при использовании фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуората (Треледжи Эллипта).

Материал и методы. В исследование были включены 26 пациентов мужского пола с ХОБЛ тяжелой степени с частыми обострениями (группа D). Всем пациентам была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуората. Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 12 мес., фиксировались следующие конечные точки: госпитализация в связи с обострением ХОБЛ, прогрессирование ХОБЛ (снижение ОФВ1), смерть пациента. Кроме того, оценивались динамика приверженности к лечению, количество баллов САТ-теста, уровень депрессии по шкале Бека.

Результаты. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуората выявлено улучшение приверженности к лечению в виде снижения доли неприверженных пациентов с ХОБЛ на 15,3% и увеличения доли приверженных к терапии пациентов на 7,7%; статистически значимо снизилась средняя частота обострений, эта динамика сохранилась к 12-му месяцу наблюдения. Через 12 мес. у пациентов с ХОБЛ обнаружены статистически значимое снижение доли не приверженных к лечению и статистически значимое увеличение доли приверженных к лечению больных ХОБЛ; выявлено статистически значимое снижение частоты выраженной депрессии у больных ХОБЛ; обнаружено статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным и умеренным влиянием ХОБЛ на качество жизни.

Вывод. Результаты нашего исследования подтвердили точку зрения, согласно которой приверженность играет существенную роль в эффективности лечения больных ХОБЛ, а использование фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуората помогает ее повысить.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания, длительная терапия, фиксированная комбинация лекарственных средств, вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуорат, приверженность к лечению

Для цитирования: Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В. Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации. *Медицинский совет.* 2021;(16):10–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-10-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Increased treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination

Elena V. Bolotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova¹✉, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Introduction. Poor medication adherence significantly increases the likelihood of complications, which leads to a decrease in quality of life (QoL) in patients and an increase in treatment costs.

Goal. To study the adherence and effectiveness of treatment in COPD patients (group D) using a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate (FF/UMEC/VI).

Material and methods. The study included 26 male patients with severe COPD with frequent exacerbations (group D). All patients were recommended therapy with a fixed triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate (FF/UMEC/VI). Patients were monitored for 12 months, and the following endpoints were recorded: hospitalization due to exacerbation of COPD, progression of COPD (decrease in FEV1), and death of the patient. In addition, the dynamics of treatment adherence, the number of SAT test scores, and the level of depression on the Beck scale were evaluated.

Results. After 6 months of taking a fixed triple combination of FF/UMEC/VI, there was an improvement in treatment adherence in the form of a 15.3% decrease in the proportion of non-committed patients with COPD and an increase in the proportion of patients committed to therapy by 7.7%; the average frequency of exacerbations significantly decreased, this dynamics remained by the 12th month of follow-up. After 12 months, patients with COPD showed a statistically significant decrease in the proportion of patients who were not committed to treatment and a statistically significant increase in the proportion of patients who were committed to treatment for COPD; there was a statistically significant decrease in the frequency of severe depression in COPD patients; there was a statistically significant decrease in the proportion of patients with severe and moderate COPD influence on the quality of life.

Conclusion. The results of our study confirmed the view that adherence plays a significant role in the effectiveness of treatment of COPD patients, and the use of a fixed triple combination of FF/UMEC/VI helps to increase it.

Keywords: chronic respiratory diseases, long-term therapy, fixed-dose drug combination, vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate, treatment adherence

For citation: Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V. Increased treatment adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease when using a fixed triple combination. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-10-16>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная приверженность к лечению остается одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Особенно остро она проявляется при терапии хронических заболеваний, требующих длительного приема лекарственных препаратов в совокупности с соблюдением целого ряда лечебных рекомендаций [1, 2]. Низкая приверженность к лечению существенно повышает вероятность развития осложнений, что приводит к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение [1, 2]. Исследования показывают, что недостаточная приверженность к лечению оказывает неблагоприятное влияние на клинические исходы у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), такие как частота госпитализаций, летальность и снижение качества жизни [3, 4].

Классификации GOLD 2011 и 2013 г., где был впервые реализован интегральный подход к оценке ХОБЛ, продемонстрировали, что больные ХОБЛ с выраженной симптоматикой, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией, ≥ 2 обострениями в анамнезе в течение предшествующего года классифицируются как пациенты с высоким риском развития обострений (группа D) [4, 5]. Именно эта категория больных требует лечения, направленного на снижение частоты обострений, что позволяет улучшить прогноз для данных пациентов.

Многочисленные работы доказывают обратную зависимость между количеством принимаемых препаратов и приверженностью к лечению [4, 6]. В ретроспективном исследовании, включавшем свыше 55 тыс. больных ХОБЛ, приверженность к терапии достоверно коррелировала с количеством необходимых ингаляций в сутки и была наиболее высокой при однократном приеме лекарственных средств [5].

Поэтому целью нашего исследования стало изучение приверженности к лечению и его эффективности у боль-

ных ХОБЛ (группа D) при использовании фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата (Треледжи Эллипта).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 пациентов мужского пола с ХОБЛ тяжелой степени с частыми обострениями (группа D). Средний возраст больных составил $65,9 \pm 10,8$ лет, длительность болезни – $11,8 \pm 5,2$ лет. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2015¹ с учетом количества обострений в год, оценки вентилиционной функции, тяжести одышки по модифицированной шкале MRC (mMRC), оценочного CAT-теста [2]. В связи с тем, что шкала CAT отражает влияние ХОБЛ на качество жизни, нами были исследованы выраженность депрессии у данной группы пациентов, а также взаимосвязь показателей CAT и депрессии. Для оценки выраженности депрессии была использована шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI)², включающая 21 категорию симптомов и жалоб. Первые 13 пунктов составляют когнитивно-аффективную субшкалу, последние 8 пунктов – субшкалу, служащую для оценки соматических проявлений депрессии. Суммарный балл шкалы Бека колеблется от 0 до 63. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–9 – отсутствие депрессии, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.

Всем пациентам была рекомендована терапия фиксированной тройной комбинацией вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фуроата (Треледжи Эллипта).

¹ The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available at: <http://www.goldcopd.org>.

² Шкала депрессии Бека. Режим доступа: <https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/SHkala-depressii-Beka.pdf>.

Этот препарат представляет собой комбинацию трех компонентов: вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВИ/УМЕК/ФФ) – длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА), длительно действующего антагониста холинэргических рецепторов (ДДАХ) и ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) в одном ингаляторе с кратностью применения ежедневно 1 раз в сутки в официально зарегистрированной дозе (22/55/92 мкг) [7, 8].

Помимо общеклинических обследований, всем пациентам определяли приверженность к медикаментозному лечению с помощью специализированного опросника Мориски – Грина. Приверженными считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными к лечению – ≤ 2 баллов [8].

Наблюдение за больными осуществлялось на протяжении 12 мес. с помощью данных, полученных непосредственно от больных и (или) их родственников, выписных эпикризов. За время исследования фиксировались следующие конечные точки: госпитализация в связи с обострением ХОБЛ, прогрессирование ХОБЛ (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1)), смерть пациента.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Все пациенты были информированы о предстоящем исследовании, выразили свое согласие на участие в исследовании, подписали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы Statistica 7.0 for Windows. Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использован критерий χ^2 . Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-функциональная характеристика пациентов на всех этапах наблюдения представлена в *табл.* При исходном обследовании величина ОФВ1 варьировалась от 35,8 до 47,1% от должных показателей. При проведении бронходилатационного теста наблюдался незначительный прирост ОФВ1 – менее 12%. Из 26 больных ХОБЛ 53,8% (14) – активные курильщики, 38,4% (10) – бросившие курить. Среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки составило $21,3 \pm 9,4$, средняя длительность курения составила $44,8 \pm 10,9$ лет. Индекс курящего человека колебался от 13 до 53 пачка/лети составил в среднем $34,2 \pm 3,9$ пачка/лет. Два (7,7%) пациента никогда не курили, однако в анамнезе у них были указания на воздействия профессиональных факторов риска развития ХОБЛ. При анализе пульсоксиметрических показателей у пациентов с ХОБЛ средний показатель сатурации составил $93,6 \pm 3,2$ %.

Динамическое наблюдение за включенными в исследование пациентами в течение 12 мес. позволило определить характер течения заболевания и представить анализ конечных точек. Смертельных случаев среди наблюдаемой когорты пациентов за время наблюдения выявлено не было. Среднее число обострений за первое и второе полугодия наблюдения оказалось статистически значимо ниже, чем исходное ($p = 0,001$). Важно отметить, что статистически значимого снижения ОФВ1 за 12 мес. наблюдения выявлено не было. Количество баллов по шкале mMRS оказалось меньше к 6-му месяцу наблюдения, однако статистически значимой разницы к концу наблюдения достичь не удалось ($p = 0,1$).

Оценка приверженности к лечению представлена на *рис.* Так, к началу наблюдения подавляющее большинство пациентов имели низкую приверженность к лечению – 73%. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромида/флутиказона фураата выявлено улучшение приверженности к лечению: снижение доли неприверженных пациентов на 15,3% и увеличение приверженных к терапии пациентов на 7,7%. Однако достоверных различий удалось достичь только к 12-му месяцу приема в виде статистически значимого снижения количества неприверженных на 49,92% (23,08 против 73%, $\chi^2 = 13,01$, $p = 0,001$) и уве-

● **Таблица.** Клинико-функциональная характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 26$)

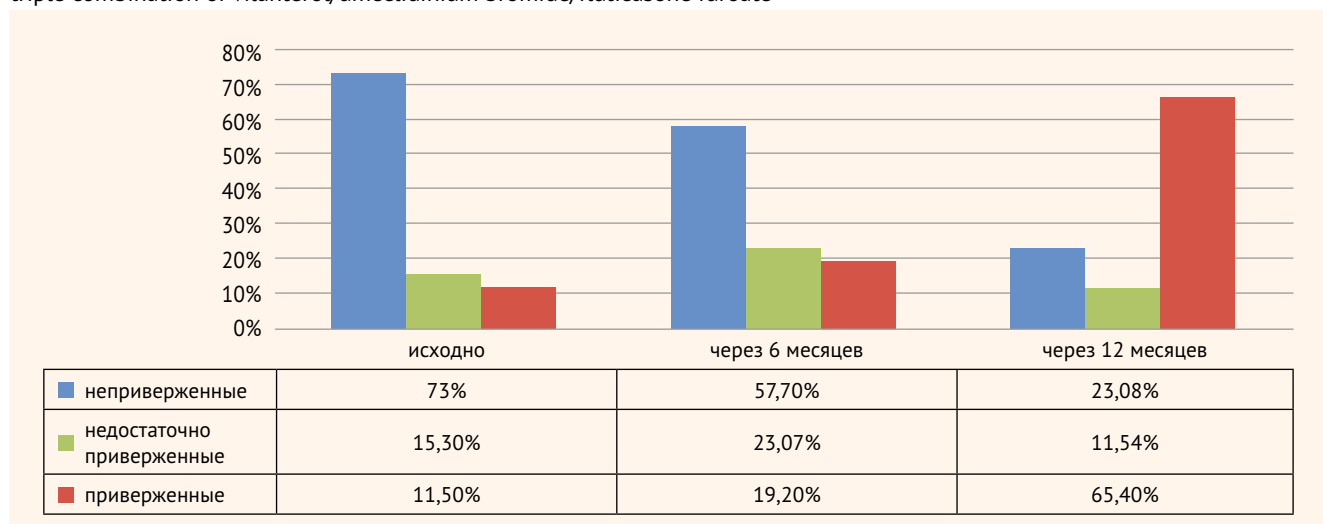
● **Table.** Clinical and functional characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 26$)

| Характеристика | Исходные данные | Через 6 месяцев | Через 12 месяцев |
|------------------------|-----------------|------------------|---------------------|
| Частота обострений | $2,7 \pm 0,7$ | $1,1 \pm 0,03^*$ | $1,0 \pm 0,02^{**}$ |
| ИМТ, кг/м ² | $21,2 \pm 5,1$ | $22,2 \pm 4,1$ | $25,2 \pm 5,4$ |
| CAT-тест, баллы | $29,4 \pm 5,1$ | $26,1 \pm 4,2$ | $24,3 \pm 5,9$ |
| mMRS, баллы | $3,3 \pm 0,94$ | $2,9 \pm 0,71$ | $2,6 \pm 0,8$ |
| ОФВ1, % | $36,4 \pm 3,2$ | $37,7 \pm 4,1$ | $38,6 \pm 4,8$ |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % | $49,2 \pm 5,3$ | $51,3 \pm 5,1$ | $51,7 \pm 6,5$ |
| SpO ₂ , % | $93,6 \pm 3,2$ | $94,2 \pm 2,9$ | $95,2 \pm 2,7$ |

Примечание. * – достоверность различий между исходными данными и через 6 месяцев, ** – достоверность различий между исходными данными и через 12 месяцев.

● **Рисунок.** Оценка приверженности к лечению больных хронической обструктивной болезнью легких, получающих фиксированную тройную комбинацию вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата

● **Figure.** Evaluation of medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease, who received a fixed-dose triple combination of vilanterol/umeclidinium bromide/fluticasone furoate



личения количества приверженных к лечению пациентов (11,5 против 65,4%, $\chi^2 = 15,925$, $p = 0,001$). Достоверных различий в группе недостаточно приверженных пациентов выявлено не было. На этапе наблюдения через 6 мес. количество недостаточно приверженных больных изначально выросло на 8%, а затем вдвое снизилось.

Представляют интерес полученные результаты CAT-теста и оценка выраженности депрессии у больных ХОБЛ за исследуемый период. Исходно умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни (11–20 баллов CAT) наблюдалось у 7,7% (2) пациентов, выраженное влияние (21–30 баллов CAT) – у 42,3% (11). Серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни (31–40 баллов CAT) превалировало у больных ХОБЛ и составило 50% (13 больных).

Нами было проанализировано наличие взаимосвязи между величиной баллов по шкале CAT и показателями ОФВ1. При повторном обследовании через 6 мес. на фоне приема тройной комбинации вилантерола/аумеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено уменьшение числа пациентов с выраженным влиянием ХОБЛ (21–30 баллов CAT) – 26,9% (7), однако разница оказалась статистически не достоверна (42,3 против 26,9%, $\chi^2 = 1,627$, $p = 0,203$). Вместе с тем возросло количество пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ (11–20 баллов CAT) – 23,07% (6), что оказалось статистически значимым (23,07 против 7,7%, $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,041$). Количество пациентов с серьезным влиянием ХОБЛ на качество жизни (31–40 баллов CAT) при обследовании через 6 мес. не изменилось.

При контрольном исследовании через 12 мес. на фоне приема тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата обнаружено достоверное снижение числа пациентов с выраженным влиянием ХОБЛ (21–30 баллов CAT) – 15,3% (4) пациента (15,3 против 42,3%, $\chi^2 = 4,591$, $p = 0,033$). Статистически значимо увеличилось количество пациентов с умеренным влиянием ХОБЛ (11–20 баллов CAT) – 46,1% (12) (46,1 против 7,7%, $\chi^2 = 9,774$, $p = 0,002$). Доля больных с серьезным влиянием

ХОБЛ (31–40 баллов CAT) снизилась и составила 38,4% (10) (38,4 против 50%, $\chi^2 = 0,702$, $p = 0,403$).

Оценка уровня депрессии по шкале Бека показала следующие результаты: исходно депрессия выявлена у 80,7% (21) пациентов, среди которых у 9,5% (2) наблюдалась легкая депрессия, у 42,8% (9) – умеренная, у 38,0% (8) пациентов – выраженная, у 9,5% (2) – тяжелая. При обследовании через 6 мес. частота депрессии среди испытуемых снизилась до 61,5% (16) больных. Через 12 мес. число пациентов с депрессией уменьшилось до 53,8% (14) пациентов, что оказалось статистически не значимо. При анализе структуры депрессии выявлено снижение частоты выраженной депрессии на 50%, а также отсутствие пациентов с тяжелой депрессией. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между величиной баллов CAT и уровнем депрессии ($r = 0,541$, $p = 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В контролируемых клинических исследованиях установлено, что фиксированная комбинированная терапия по эффективности достоверно превосходит монотерапию и вызывает более значительное улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение одышки и снижение риска обострений ХОБЛ [7, 9, 10]. В нашем исследовании был применен первый зарегистрированный в мире трехкомпонентный препарат вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фууроат в форме единого ингалятора, предназначенный для поддерживающей терапии у больных ХОБЛ, не отвечающих в достаточной степени на терапию двойной комбинацией ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ.

Согласно данным, полученным в ходе многоцентровых международных клинических исследований, применение трехкомпонентной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата приводило к снижению частоты госпитализаций и риска смерти от любой

причины (включая риск смерти от ХОБЛ и сердечно-сосудистых причин) на фоне лечения по сравнению с двухкомпонентным бронходилататором [10–12]. Применение вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата клинически значимо увеличивало конечный объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) на 171 мл и достоверно снижало частоту среднетяжелых и тяжелых обострений на 35% в сравнении с комбинацией ИГКС/ДДБА [12]. Кроме того, препарат снижал частоту тяжелых обострений с госпитализацией на 34%, а также риск смерти от любых причин на фоне лечения – на 42% для пациентов с одним и более обострением за предшествующий год в сравнении с ДДБА/ДДАХ [13]. Согласно данным широкомасштабного клинического исследования IMPACT, вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фууроат доказал эффективность снижения риска смерти от любых причин, включая риск смерти от ХОБЛ и сердечно-сосудистых причин, у больных ХОБЛ по сравнению с двухкомпонентным бронходилататором [13, 14]. Абсолютное уменьшение риска смерти на 0,83% в год при применении вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата в рамках проведенных исследований было сопоставимо или выше по сравнению с результатами применения различных кардиопротекторных стратегий [13–15].

Результаты применения вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата, полученные в ходе нашего исследования, также демонстрируют стабильное течение ХОБЛ в виде отсутствия прогрессирования респираторных и нутритивных нарушений. Кроме того, отмечена положительная динамика в виде снижения частоты обострений, уменьшения депрессии, улучшения качества жизни.

Отдельным аспектом нашего исследования можно выделить повышение приверженности к лечению, что было ожидаемо, поскольку пациентам был назначен однократный прием фиксированной тройной комбинации. Количество ингаляторов, как показывают современные исследования, также влияет на приверженность к лечению при ХОБЛ. Так, ретроспективный анализ данных 23 494 пациентов, показал, что у пользователей нескольких ингаляторов частота прекращения приема была значительно выше, чем у пользователей одного ингалятора после корректировки на дополнительные факторы [4, 16, 17]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинации фиксированных доз должны улучшать приверженность. Кроме того, учитывая высокую частоту неправильных методов ингаляции, наблюдаемых в клинической практике, наличие одного ингаляционного продукта может снизить вероятность ошибок при использовании ингалятора и повысить эффективность лечения [18–20].

Результаты нашего исследования в виде статистически значимого снижения частоты обострений и вместе с тем отсутствие прогрессирования снижения ОФВ1 за 12 мес. наблюдения согласуются с работами зарубежных коллег. Так, в работах G.C. Donaldson et al., A.M. Hiller et al., K Zhudnikov et al. было продемонстрировано влияние частоты обострений на снижение функции легких у больных ХОБЛ [21–23]. Показано более значительное снижение ОФВ1 у больных ХОБЛ с частыми обострениями [24]. Эти

результаты подчеркивают необходимость рассмотрения обострений ХОБЛ как основной терапевтической мишени для снижения прогрессирования заболевания [25].

Тревога и депрессия – частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ [26, 27]. Результаты некоторых исследований указывают на взаимосвязь между частотой обострений и развитием депрессии. Имеются данные, что депрессия также может быть важным предиктором смертности после госпитализации по поводу обострения [28, 29]. Вероятно, взаимосвязь ХОБЛ и депрессивных расстройств является двунаправленной: с одной стороны, тяжелое депрессивное состояние увеличивает риск развития неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ, с другой – тяжелое течение ХОБЛ предрасполагает к нарушению психоэмоционального статуса пациента [29]. В связи с этим полученное в нашем исследовании снижение частоты клинически выраженной депрессии может быть связано с уменьшением числа обострений ХОБЛ на фоне приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили точку зрения, согласно которой приверженность играет существенную роль в эффективности лечения больных ХОБЛ, а использование фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата помогает ее повысить.

ВЫВОДЫ

1. Через 6 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено улучшение приверженности к лечению в виде снижения доли неприверженных пациентов с ХОБЛ на 15,3% и увеличения доли приверженных к терапии пациентов на 7,7%.
2. Через 12 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата у пациентов с ХОБЛ обнаружено статистически значимое снижение доли не приверженных к лечению и статистически значимое увеличение доли приверженных к лечению пациентов с ХОБЛ.
3. На фоне приема препарата вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата у пациентов с ХОБЛ к 6-му месяцу наблюдения статистически значимо снизилась средняя частота обострений, эта динамика сохранилась к 12-му месяцу наблюдения.
4. Через 12 мес. приема фиксированной тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата выявлено статистически значимое снижение частоты выраженной депрессии у больных ХОБЛ.
5. На фоне приема тройной комбинации вилантерола/умеклидиния бромид/флутиказона фууроата через 12 мес. обнаружено статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным и умеренным влиянием ХОБЛ на качество жизни.



Поступила / Received 28.07.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021
Принята в печать / Accepted 25.08.2021

Список литературы

- Menditto E., Cahir C., Malo S., Aguilar-Palacio I., Almada M., Costa E. et al. Persistence as a Robust Indicator of Medication Adherence-Related Quality and Performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4872. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094872>.
- Stirratt M.J., Curtis J.R., Danila M.I., Hansen R., Miller M.J., Gakumo C.A. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):216–222. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4198-4>.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Приверженность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: от проблемы к решению. *Фарматека*. 2019;26(5):122–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.122-126>.
- Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S. Medication Adherence and Persistence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Triple Therapy in a USA Commercially Insured Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:343–352. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184653>.
- Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD Treatment: Focus on Symptoms and Exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Би К.М., Визель А.А., Зырянов С.К. и др. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):89–95. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000489>.
- Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю., Салахова И.Н. Тройная ингаляционная терапия: от свободного сочетания к фиксированной комбинации. *Практическая пульмонология*. 2020;(2):42–49. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/ppulmo/pp_2_2020_42.pdf.
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
- ElSaghy J., Zaher A., Nathani P., Omballi M. A Review of Clinical Trials That Contributed to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Protocols. *Cureus*. 2021;13(4):e14618. <https://doi.org/10.7759/cureus.14618>.
- Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R., Donald A., Ali R., Church A. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>.
- Halpin D.M.G., Dransfield M.T., Han M.K., Jones C.E., Kilbride S., Lange P. et al. The Effect of Exacerbation History on Outcomes in the IMPACT Trial. *Eur Respir J*. 2020;55:1901921. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>.
- Lipson D.A., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Dransfield M.T., Halpin D.M.G. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N., Barnacle H., Brealey N., Mohindra R. et al. A Phase III Randomised Controlled Trial of Single-Dose Triple Therapy in COPD: the IMPACT Protocol. *Eur Respir J*. 2016;48(2):320–330. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2015>.
- Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
- López-Campos J.L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and Strategies for Improving Adherence to COPD Treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503–1515. <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>.
- Langham S., Lewis J., Pooley N., Embleton N., Langham J., Han M.K., Chalmers J.D. Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1213-9>.
- Ferguson G.T., Brown N., Compton C., Corbridge T.C., Dorais K., Fogarty C. et al. Once-Daily Single-Inhaler versus Twice-Daily Multiple-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD: Lung Function and Health Status Results from Two Replicate Randomized Controlled Trials. *Respir Res*. 2020;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020;30(6):813–821. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821>.
- Pleasant R.A., Wang T., Gao J., Tang H., Donohue J.F. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016;76(3):343–361. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0532-5>.
- Hiller A.M., Piitulainen E., Jheppsson L., Tanash H. Decline in FEV1 and Hospitalized Exacerbations in Individuals with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1075–1083. <https://doi.org/10.2147/COPD.S195847>.
- Zhudenkov K., Palmér R., Jauhainen A., Helmlinger G., Stepanov O., Peskov K. et al. Longitudinal FEV1 and Exacerbation Risk in COPD: Quantifying the Association Using Joint Modelling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:101–111. <https://doi.org/10.2147/COPD.S284720>.
- Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B., Singh R., Brill S.E., Allinson J.P., Wedzicha J.A. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943–950. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2269OC>.
- Müllerová H., Hahn B., Simard E.P., Mu G., Hatipoğlu U. Exacerbations and Health Care Resource Use among Patients with COPD in Relation to Blood Eosinophil Counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:683–692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194367>.
- Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016;26(5):578–583. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>.
- Болотова Е.В., Дудникова А.В., Третьяков В.В. Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(5):299–306. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-063>.
- Lutsey P.L., Chen N., Mirabelli M.C., Lakshminarayan K., Knopman D.S., Vessel K.A. et al. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1220OC>.
- Davison K.M., Lung Y., Lin S.L., Tong H., Kobayashi K.M., Fuller-Thomson E. Depression in Middle and Older Adulthood: the Role of Immigration, Nutrition, and Other Determinants of Health in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2309-y>.
- Iyer A.S., Bhatt S.P., Garner J.J., Wells J.M., Trevor J.L., Patel N.M. et al. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-439OC>.

References

- Menditto E., Cahir C., Malo S., Aguilar-Palacio I., Almada M., Costa E. et al. Persistence as a Robust Indicator of Medication Adherence-Related Quality and Performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4872. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094872>.
- Stirratt M.J., Curtis J.R., Danila M.I., Hansen R., Miller M.J., Gakumo C.A. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2018;33(2):216–222. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4198-4>.
- Vizel A.A., Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vafina A.R. Adherence in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From a Problem to a Solution. *Pharmateka*. 2019;26(5):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2019.5.122-126>.
- Bogart M., Stanford R.H., Laliberté F., Germain G., Wu J.W., Duh M.S. Medication Adherence and Persistence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Receiving Triple Therapy in a USA Commercially Insured Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:343–352. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184653>.
- Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD Treatment: Focus on Symptoms and Exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>.
- Avdееv S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Bi K.M., Vizel A.A., Zyryanov S.K. et al. The Concept of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Control as a Decision-Making Tool in Real Clinical Practice for Optimizing of Basic Pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(1):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.00489>.

7. Vize A.A., Belevskiy A.S., Vize I.Yu., Salakhova I.N. Triple Inhalation Therapy: From Free Combination to Fixed Combination. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2020;(2):42–49. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2020_42.pdf.
8. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
9. ElSaghy J., Zaher A., Nathani P., Omballi M. A Review of Clinical Trials That Contributed to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment Protocols. *Cureus*. 2021;13(4):e14618. <https://doi.org/10.7759/cureus.14618>.
10. Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R., Donald A., Ali R., Church A. 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. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>.
11. Halpin D.M.G., Dransfield M.T., Han M.K., Jones C.E., Kilbride S., Lange P. et al. The Effect of Exacerbation History on Outcomes in the IMPACT Trial. *Eur Respir J*. 2020;55:1901921. <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>.
12. Lipson D.A., Crim C., Criner G.J., Day N.C., Dransfield M.T., Halpin D.M.G. et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2207OC>.
13. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N., Brooks J., Criner G.J., Day N.C. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
14. Pascoe S.J., Lipson D.A., Locantore N., Barnacle H., Brealey N., Mohindra R. et al. A Phase III Randomised Controlled Trial of Single-Dose Triple Therapy in COPD: the IMPACT Protocol. *Eur Respir J*. 2016;48(2):320–330. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2015>.
15. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R., Brealey N., Locantore N., Lomas D.A. et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0449OC>.
16. López-Campos J.L., Quintana Gallego E., Carrasco Hernández L. Status of and Strategies for Improving Adherence to COPD Treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503–1515. <https://doi.org/10.2147/COPD.S170848>.
17. Langham S., Lewis J., Pooley N., Embleton N., Langham J., Han M.K., Chalmers J.D. Single-Inhaler Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Res*. 2019;20(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1213-9>.
18. Ferguson G.T., Brown N., Compton C., Corbridge T.C., Dorais K., Fogarty C. et al. Once-Daily Single-Inhaler versus Twice-Daily Multiple-Inhaler Triple Therapy in Patients with COPD: Lung Function and Health Status Results from Two Replicate Randomized Controlled Trials. *Respir Res*. 2020;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01360-w>.
19. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emelyanov A.V. First Triple Therapy in One Inhaler for COPD Patients: Treatment Approach (Scientific Data Overview). *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2020;30(6):813–821. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821>.
20. Pleasants R.A., Wang T., Gao J., Tang H., Donohue J.F. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016;76(3):343–361. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0532-5>.
21. Hiller A.M., Piitulainen E., Jheppsson L., Tanash H. Decline in FEV1 and Hospitalized Exacerbations in Individuals with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1075–1083. <https://doi.org/10.2147/COPD.S195847>.
22. Zhudnikov K., Palmér R., Jauhainen A., Helmlinger G., Stepanov O., Peskov K. et al. Longitudinal FEV1 and Exacerbation Risk in COPD: Quantifying the Association Using Joint Modelling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:101–111. <https://doi.org/10.2147/COPD.S284720>.
23. Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B., Singh R., Brill S.E., Allinson J.P., Wedzicha J.A. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943–950. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2269OC>.
24. Müllerová H., Hahn B., Simard E.P., Mu G., Hatipoğlu U. Exacerbations and Health Care Resource Use among Patients with COPD in Relation to Blood Eosinophil Counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:683–692. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194367>.
25. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Chronic Kidney Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Role of Exacerbations. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2016;26(5):578–583. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583>.
26. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Trembach V.V. The Potential for Correction of Depressive Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-063>.
27. Lutsey P.L., Chen N., Mirabelli M.C., Lakshminarayanan K., Knopman D.S., Vessel K.A. et al. Impaired Lung Function, Lung Disease, and Risk of Incident Dementia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1385–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1220OC>.
28. Davison K.M., Lung Y., Lin S.L., Tong H., Kobayashi K.M., Fuller-Thomson E. Depression in Middle and Older Adulthood: The Role of Immigration, Nutrition, and Other Determinants of Health in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2309-y>.
29. Iyer A.S., Bhatt S.P., Garner J.J., Wells J.M., Trevor J.L., Patel N.M. et al. Depression Is Associated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(2):197–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-439OC>.

Информация об авторах:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru
Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения Клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350010, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3; avdudnikova@yandex.ru
Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru
Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), therapist of the highest qualification category of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4/3, Zhipovskaya St., Krasnodar, 350010, Russia; avdudnikova@yandex.ru
Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of Pulmonology Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru