

Фармакотерапевтическая стратегия ведения больных ХОБЛ: фокус на «двойные» бронходилататоры

А.И. Синопальников, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В качестве приоритетного направления фармакотерапевтической стратегии ХОБЛ инициативой GOLD в течение двух десятилетий неизменно указывается применение бронходилататоров. Авторы международных и национальных клинических рекомендаций рассматривают фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) как препараты «первой линии» у большинства пациентов с ХОБЛ. Многочисленные клинические исследования показали, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ обеспечивают оптимальную бронходилатацию и играют первостепенную роль в предотвращении обострений ХОБЛ. Превосходя плацебо и активный контроль, ДДБА, ДДХБ, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС/ДДБА), комбинированные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу. Имеющаяся доказательная база в настоящее время не позволяет сделать однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. С появлением на фармацевтическом рынке «тройных» комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДХБ) с особой остротой встал вопрос об их сравнении с «двойными» бронходилататорами. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют утверждать, что применение «тройной» терапии не рассматривается в качестве стартового варианта лечения ХОБЛ и целесообразно только в подгруппе пациентов с более высоким исходным риском обострения заболевания: при наличии анамнестических указаний на перенесенные обострения ≥ 1 , потребовавшие назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов, или обусловившие необходимость госпитализации в течение предыдущего года. Таким образом, ИГКС-содержащая терапия оправдана лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ средней степени тяжести или единичных эпизодов тяжелого обострения, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль которых предполагает «ответ» на ИГКС.

Ключевые слова: бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие холиноблокаторы, умеклидиния бромид/вилантерол

Для цитирования: Синопальников А.И. Фармакотерапевтическая стратегия ведения больных ХОБЛ: фокус на «двойные» бронходилататоры. *Медицинский совет*. 2021;(16):38–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-38-44>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic strategy for COPD patients: focus on dual bronchodilators

Alexander I. Sinopalnikov, <https://orcid.org/0000-0002-1990-2042>, aisyn@list.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

For two decades, the GOLD Initiative has consistently identified the use of bronchodilators as a priority in the pharmacotherapeutic strategy for COPD. The authors of international and national clinical guidelines consider fixed combinations of long-acting beta2-agonists (LABAs) and long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMAs) as “first-line” drugs in most patients with COPD. Numerous clinical studies have shown that fixed LABAs/LAMAs combinations provide optimal bronchodilation and play a paramount role in preventing exacerbations of COPD. Outperforming placebo and active controls, LABAs, LAMAs, inhaled glucocorticosteroids (ICS)/LABAs combination bronchodilators may differ in their therapeutic potential. The available evidence base currently does not allow to make an unambiguous choice in favor of one or another fixed LABAs/LAMAs combination. With the appearance of “triple” combinations (ICS/LABAs/LAMAs) on the pharmaceutical market, the issue of their comparison with “dual” bronchodilators has become particularly acute. Currently available data suggest that the use of “triple” therapy is not considered as a starting treatment option for COPD and is appropriate only in a subgroup of patients with a higher baseline risk of exacerbations: in the presence of a history of exacerbations ≥ 1 , which required prescription of systemic antibiotics and/or glucocorticosteroids, or necessitated hospitalization during the previous year. Thus, ICS-containing therapy is justified only in cases of recurrent exacerbations of moderate COPD or single episodes of severe exacerbations, despite the continued administration of LABAs/LAMAs, as well as in certain categories of patients whose inflammatory profile suggests a “response” to ICS.

Keywords: bronchodilators, fixed combinations, long-acting beta2-agonists, long-acting cholinoblockers, umeclidinium bromide/vilanterol

For citation: Sinopalnikov A.I. Pharmacotherapeutic strategy for COPD patients: focus on dual bronchodilators. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-38-44>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заключенные в ежегодно обновляемых на протяжении последних 20 лет редакциях инициативы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) подходы к ведению больных ХОБЛ в качестве приоритетного направления фармакотерапевтической стратегии неизменно указывают на применение бронходилататоров [1, 2]. Выбор этой стратегии отнюдь не случаен и аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1), достигаемыми, главным образом, прямым стимулирующим действием на β_2 -адренорецепторы (β_2 -агонисты) и непрямым – посредством блокады влияния ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы (холиноблокаторы или антихолинэргические препараты) [3–5]. 2010-е гг. ознаменовались появлением целого ряда длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих холиноблокаторов (ДДХБ) (табл. 2), а также их фиксированных комбинаций (табл. 3).

По мнению экспертов инициативы GOLD фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ следует рассматривать как препараты «первой линии» у большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически у каждого, кто нуждается в регулярной поддерживающей терапии¹.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2021. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2021-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.

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

● **Table 1.** Pharmacological and clinical effects of bronchodilators in COPD patients

Фармакологические эффекты
<p>А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов</p> <ul style="list-style-type: none"> • бронходилатация (↑ ОФВ1) • ↓ «воздушные ловушки», ↓ гиперинфляция
<p>Б. Небронходилатирующие эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • β_2-агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [3]; цитопротекция слизистой бронхов [4]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [5] и др. • антихолинэргические препараты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK1/2-зависимое высвобождение лейкотриена B4) • антинейтрофильный эффект [5]
Клинические эффекты
<ul style="list-style-type: none"> • ↓ одышка (↓ сопротивление дыхательных путей; ↓ статическая гиперинфляция) • ↑ толерантность к физической нагрузке (↓ динамическая гиперинфляция) • ↑ качество сна (↓ ночной бронхоспазм) • ↑ качество жизни • ↓ частота обострений заболевания

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек.; ERK 1/2 – внеклеточные сигналы, регулируемые киназы

Сходную точку зрения мы находим и на страницах большинства национальных рекомендаций по ведению больных ХОБЛ, в т. ч. и российских. Назначение фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ является приоритетным у каждого больного высокого риска независимо от клинического фенотипа, что определяется тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией или выраженной одышкой ≥ 2 по шкале mMRC (modified Medical Research Council) [6], или, по крайней мере, двумя эпизодами нетяжелого обострения, или потребовавшим госпитализации одним эпизодом тяжелого обострения за истекший год, или комбинацией указанных факторов [7–8].

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между β_2 -агонистами и холиноблокаторами очень сильна. Действительно, β_2 -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 бронхокон-

● **Таблица 2.** Ингаляционные бронходилататоры в терапии больных ХОБЛ

● **Table 2.** Inhaled bronchodilators in the therapy of COPD patients

Класс лекарственных средств	Начало действия	Длительность действия	Применение
КДБА • салбутамол	Быстрое	До 6 ч	«По требованию»
ДДБА • формотерол • салметерол	Быстрое Медленное	12 ч	Базисная терапия
«Ультра» ДДБА • индакатерол • вилантерол • олодатерол	Быстрое	24 ч	Базисная терапия
КДХБ • ипратропиум	Быстрое	До 6 ч	«По требованию»
ДДХБ • тиотропиум • аклидиниум • гликопирроний • умеклидиниум	Медленное Быстрое Быстрое	24 ч 12 ч 24 ч 24 ч	Базисная терапия
ДДБА/ДДХБ • гликопирроний/индакатерол • умеклидиниум/вилантерол • тиотропиум/олодатерол • аклидиниум/формотерол			Базисная терапия

Примечание. КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; КДХБ – короткодействующие холиноблокаторы; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы

● **Таблица 3.** Фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в лечении больных ХОБЛ

● **Table 3.** Fixed LABAs/LAMAs combinations in the treatment of COPD patients

ДДБА/ДДХБ	Средство доставки
Индакатерол/гликопиррония бромид, 110/50 мкг 1 р/сут В США зарегистрирован другой режим дозирования – 27,5/15,6 мкг 2 р/сут	Одноразовый порошковый ингалятор "Breezhaler"
Умеклидиния бромид/ вилантерол*, 25/62,5 мкг 1 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор "Ellipta"
Олодатерол/тиотропия бромид*, 2,5/2,5 мкг 1 р/сут	Многодозовый ингалятор, поддерживающий технологию "soft-mist" («мягкий туман»), "Respimat"
Формотерол/аклидиния бромид*, 400/12 мкг 2 р/сут	Многодозовый порошковый ингалятор "Genuair"
Формотерол фумарат/ гликопирролат*, 4,8/9 мкг 2 р/сут	Дозированный аэрозольный ингалятор "Aerosphere"

Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты, ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; * – в Российской Федерации препараты зарегистрированы под следующими торговыми названиями: "Breezhaler" – «Ультибро Бризхалер», "Ellipta" – «Аноро Эллипта», "Respimat" – «Спиолто Респимат», "Genuair" – «Дуаклир Джентуэйр», "Aerosphere" не зарегистрирован

стрикторные эффекты ацетилхолина, вступают с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм β_2 -агонистов [9].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДДБА/ДДХБ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

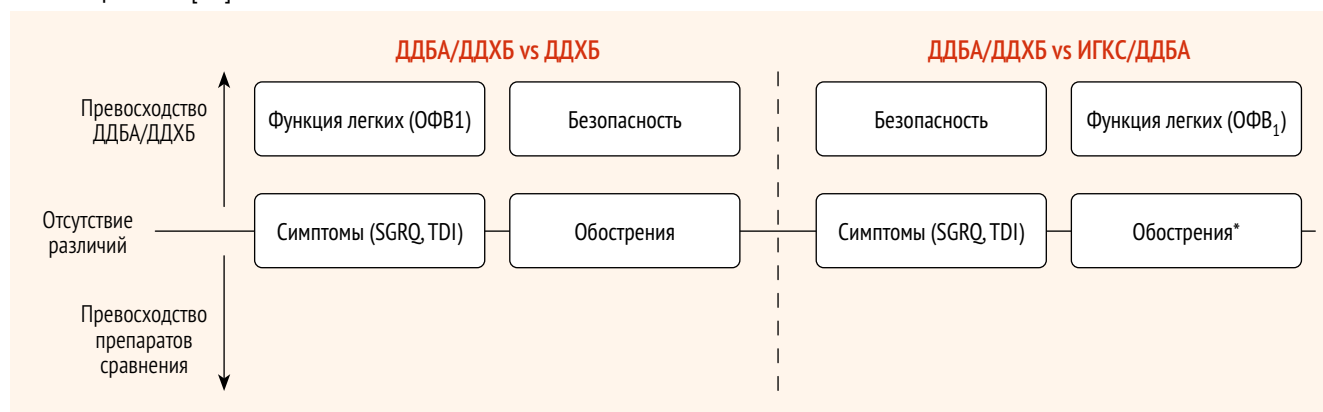
К настоящему времени накоплен огромный фактический материал по оценке эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, полученный в рамках плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем (ДДБА, ДДХБ и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС/ДДБА) (рис. 1) [10, 11, 12]. Так, в частности, согласно выводам недавно

опубликованного систематического обзора и метаанализа, включавших 23 исследования (20 185 пациентов), фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ в ходе рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью ≥ 12 недель превосходят ДДХБ и ИГКС/ДДБА по величине прироста «наименьшего» (предбронхолитического) объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), причем в большинстве случаев прирост этого показателя превышает минимальные клинически значимые величины (>100 мл). Достоверно превосходство комбинированной терапии и во влиянии на выраженность одышки (транзиторный индекс одышки – TDI), формализованные критерии качества жизни SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire – вопросник госпиталя Св. Георгия [13]), частоту ситуационного применения бронходилататоров короткого действия. Важнейшим с клинической точки зрения явилось преимущество ДДБА/ДДХБ над ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (отношение шансов (ОШ) = 0,82; 95% ДИ 0,75–0,91) [11]. Более привлекательным представлялся и профиль безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, характеризовавшийся 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) [11].

В последнее время для оценки эффективности той или иной терапевтической стратегии при ХОБЛ все чаще стал использоваться композитный индекс, обозначаемый как «клинически значимое ухудшение (ХОБЛ)» (КЗУ) и включающий в себя снижение постбронхолитического ОФВ₁ на ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни с повышением суммарного балла по вопроснику SGRQ ≥ 4 или среднетяжелое/тяжелое обострение заболевания на протяжении лечебного периода [14]. Важно при этом подчеркнуть, что

● **Рисунок 1.** Сводные данные по оценке сравнительной эффективности и безопасности ДДБА/ДДХБ и активного контроля (ДДХБ, ИГКС/ДДБА) у больных ХОБЛ [12]

● **Figure 1.** Summary of the comparative efficacy and safety assessment of LABAs/LAMAs and active control (LAMAs, ICS/LABAs) in COPD patients [12]



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ую сек; SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) – вопросник оценки качества жизни; TDI (Transient Dyspnea Index) – транзиторный индекс одышки; * – в некоторых исследованиях продемонстрировано превосходство ДДБА/ДДХБ перед ИГКС/ДДБА во влиянии на частоту обострений ХОБЛ, тогда как в большинстве других подобное различие отсутствовало

отсутствие любой из составляющих КЗУ в течение даже относительно непродолжительного назначения изучаемого лекарственного средства (24 недели) коррелирует с долговременным улучшением легочной функции и регрессом симптомов на фоне продолжающегося приема поддерживающей терапии. В противоположность этому любое из событий в рамках КЗУ соседствует с возрастающим риском госпитализации и летального исхода [15–17].

В этом аспекте показательны, в частности, результаты исследований умеклидиния бромид/вилантерола, который в сравнении с монокомпонентной бронходилатирующей терапией существенно уменьшал вероятность развития любого из событий, относимых к КЗУ (рис. 2).

ДДБА/ДДХБ: ВЫБОР ЛУЧШЕГО ИЗ ВОЗМОЖНОГО

Как уже говорилось выше, в нашей стране в настоящее время зарегистрированы 4 фиксированных комбинации ДДБА/ДДХБ (табл. 3). 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.

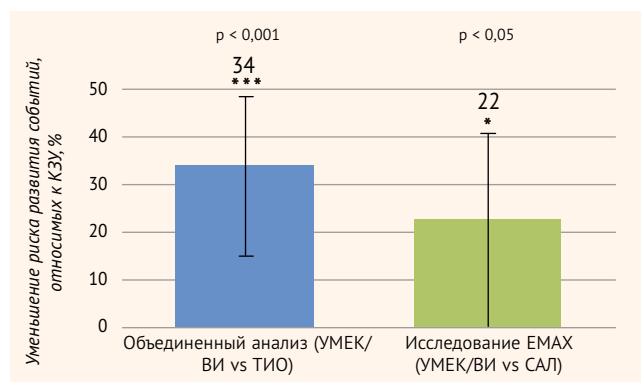
Однозначно ответить на этот вопрос сегодня не представляется возможным. Во-первых, большинство из проведенных ранее исследований, где оценивалась эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ, отличались между собой характеристиками пациентов, длительностью самих исследований, выбором препаратов активного контроля и «конечных точек» оценки эффективности. Во-вторых, до настоящего времени прямые сравнительные исследования между отдельными представителями класса ДДБА/ДДХБ («head-to-head») остаются единичными.

Так, в ходе 12-недельного рандомизированного исследования при сравнении умеклидиния бромида/вилантерола (62,5/25 мкг) в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) 1 р./сут и тиотропия бромида (18 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут в комбинации с индакатеролом (150 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут было продемонстрировано превосходство фиксированной комбинации «двойных» бронходилататоров во влиянии на прирост предбронхолического ОФВ₁ по сравнению с его исходными значениями на 85 день лечения (первичная «конечная точка») – 172 мл и 17 мл соответственно. Однако при этом отсутствовали достоверные различия в сравниваемых группах между динамикой симптомов ХОБЛ, профилем безопасности и частотой обострений заболевания [20].

Можно также сослаться на результаты еще двух многоцентровых двойных слепых перекрестных исследований с двойной маскировкой по оценке бронходилатирующего эффекта фиксированных «двойных» комбинаций: умеклидиния бромид/вилантерол (62,5/25 мкг) в форме ДПИ 1 р./сут и гликопиррония бромид/индакатерол (15,6/27,5 мкг) в форме ДПИ 2 р./сут. Первичной конечной

● **Рисунок 2.** Риск развития первого из событий клинически значимого ухудшения у больных ХОБЛ в течение 24-недельного лечебного периода [18, 19]

● **Figure 2.** Risk of the first event of clinically significant deterioration in COPD patients during the 24-week treatment period [18, 19]



Примечание. КЗУ – клинически значимое ухудшение; УМЕК/ВИ – умеклидиния бромид/вилантерол; ТИО – тиотропия бромид; САЛ – сальметерол

точкой этих исследований являлась 24-часовая площадь под кривой (AUC_{0–24ч}) ОФВ₁ (повторные определения этого параметра осуществлялись в домашних условиях) [21]. К исходу 12-недельного лечебного периода при приеме гликопиррония бромида/индакатерола и умеклидиния бромида/вилантерола было отмечено значимое увеличение ОФВ₁ на 232 мл/185 мл и 244 мл/203 мл в каждом из двух исследований соответственно. И хотя в ходе одного из них различия в динамике ОФВ₁ были статистически достоверными (в пользу умеклидиния бромида/вилантерола), авторы затруднились с оценкой возможного клинического значения выявленных различий.

И, наконец, еще одно исследование, вызвавшее наибольший интерес и оживленную дискуссию. Это рандомизированное перекрестное открытое исследование G.J. Feldman et al. [22], в ходе которого сравнивались умеклидиния бромид/вилантерол (62,5/25 мкг 1 р./сут) и олодатерол/тиотропия бромид (5/5 мкг 1 р./сут) в группе симптоматических больных ХОБЛ (mMRC ≥ 2) 40 лет и старше (n = 236) со среднетяжелой бронхиальной обструкцией (70% ≥ ОФВ₁ ≥ 50%), не получавших ИГКС. Авторами было показано, что эффективность умеклидиния бромида/вилантерола при оценке степени повышения конечного («наименьшего» или предбронхолического) ОФВ₁ к исходу 8-недельного лечебного периода (первичная конечная точка) превосходила таковую олодатерола/тиотропия на 41% – 180 и 128 мл соответственно (p < 0,01). Как через 4 недели, так и через 8 недель применение умеклидиния бромида/вилантерола в сравнении с олодатеролом/тиотропия бромидом сопровождалось более чем двукратным увеличением шансов минимального клинически значимого увеличения ОФВ₁ (≥ 100 мл) – ОШ = 2,09 и 2,05 (p < 0,001) соответственно. Подобные различия в динамике суррогатного показателя бронхиальной проходимости коррелировали с большим в случае приема умеклидиния бромида/вилантерола приростом емкости вдоха (+39%), более демонстративным регрессом клинических симптомов и меньшей потребно-

● **Таблица 4.** Сравнительная эффективность «тройных» и «двойных» комбинаций во влиянии на частоту обострений ХОБЛ [28]

● **Table 4.** Comparative effectiveness of “triple” and “double” combinations in influencing the frequency of COPD exacerbations [28]

Исследования	ИГКС/ ДДБА/ ДДАХ	ДДБА/ ДДАХ	ИГКС/ДДБА/ДДХБ vs ДДБА/ДДХБ
	п/пациент/ год	п/пациент/ год	↓ п обострений/ 100 б-ных/ год
ETHOS (средние дозы ИГКС)	1,08	1,42	34
ETHOS (малые дозы ИГКС)	1,07	1,42	35
KRONOS	0,46	0,95	49
IMPACT	0,91	1,07	16
TRIBUTE	0,5	0,59	9

Примечание. ETHOS (средние дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; ETHOS (малые дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (160/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; KRONOS – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; IMPACT – флутиказона фуоат/вилантерол/умеклидиний vs вилантерол/умеклидиний; TRIBUTE – беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний vs индакатерол/гликопирроний; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; п – число обострений ХОБЛ из расчета на 100 больных в течение 1 года

стью в ситуационном применении бронходилататоров короткого действия: –0,94/сут и –0,68/сут ($p < 0,001$).

Очевидно, что результаты данного исследования следует принимать с известными оговорками ввиду отсутствия плацебо-контроля, относительно небольшой продолжительности лечебного периода (8 недель), 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 непрямых сравнительных исследований [23].

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), комбинированные 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 [24–27].

Впрочем, до некоторой степени острота дискуссии о «лучшей из возможных» фиксированных комбинаций ДДБА/ДДХБ может снизиться уже сейчас, и объясняется это выходом на авансцену фармакотерапии больных ХОБЛ «тройных» фиксированных комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДХБ), демонстрирующих новые возможности контроля над течением заболевания.

● **Таблица 5.** Сравнительная оценка профиля безопасности «тройных» и «двойных» комбинаций во влиянии на частоту развития ятрогенной пневмонии у больных ХОБЛ [29]

● **Table 5.** Comparative evaluation of the safety profile of “triple” and “double” combinations in the effect on the incidence of iatrogenic pneumonia in COPD patients [29]

Исследования	ИГКС/ ДДБА/ ДДАХ	ДДБА/ ДДАХ	ИГКС/ДДБА/ДДХБ vs ДДБА/ДДХБ
	п/пациент/ год	п/пациент/ год	↑ п / 100 б-ных/ год
ETHOS (средние дозы ИГКС)	0,042	0,023	2
ETHOS (малые дозы ИГКС)	0,035	0,023	1
KRONOS	0,02	0,02	0
IMPACT	0,08	0,05	3
TRIBUTE	0,04	0,04	0

Примечание. ETHOS (средние дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; ETHOS (малые дозы ИГКС) – будесонид/формотерол/гликопирроний (160/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; KRONOS – будесонид/формотерол/гликопирроний (320/9/14,4 мкг) vs индакатерол/гликопирроний; IMPACT – флутиказона фуоат/вилантерол/умеклидиний vs вилантерол/умеклидиний; TRIBUTE – беклометазона дипропионат/формотерол/гликопирроний vs индакатерол/гликопирроний; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; п – число случаев ятрогенной пневмонии из расчета на 100 больных ХОБЛ в течение 1 года

«ДВОЙНЫЕ» БРОНХОДИЛАТОРЫ В ЭПОХУ «ТРОЙНЫХ» КОМБИНАЦИЙ

С появлением на фармацевтическом рынке «тройных» комбинаций с особой остротой встал вопрос о балансе пользы (прежде всего, уменьшение частоты обострений ХОБЛ) и вреда (риск развития ятрогенной пневмонии), и их сравнении с «двойными» бронходилататорами (табл. 4, табл. 5).

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют утверждать, что применение «тройной» терапии не рассматривается в качестве стартового варианта лечения ХОБЛ и целесообразно только в подгруппе пациентов с более высоким исходным риском обострения заболевания (анамнестические указания на перенесенные обострения ≥ 1, потребовавшие назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов, или обусловившие необходимость госпитализации в течение предыдущего года) [29]. Иными словами, ИГКС-содержащая терапия оправдана лишь в случаях повторных обострений ХОБЛ средней степени тяжести или единичных эпизодов тяжелого обострения, несмотря на продолжающийся прием ДДБА/ДДХБ, а также у отдельных категорий больных, воспалительный профиль которых предполагает «ответ» на ИГКС (рис. 3) [30].

Данный подход разделяется абсолютным большинством экспертов, ограничивающих показания к назначению ИГКС-содержащих комбинаций следующим перечнем клинических сценариев:

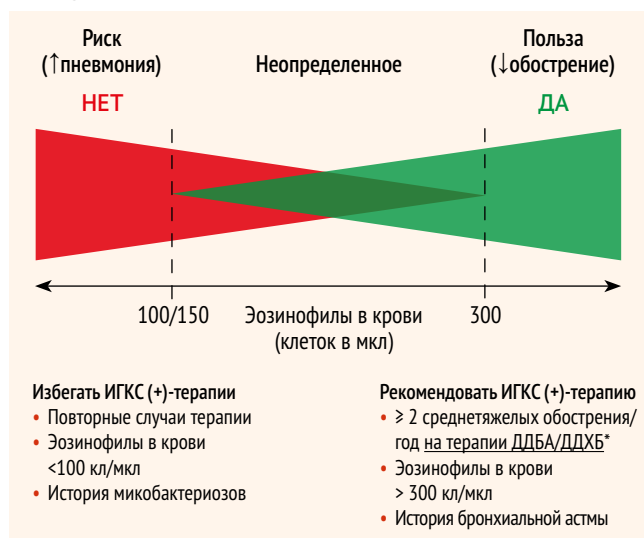
а) история госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ у больного, получавшего длительно действующие бронходилататоры;

- **Рисунок 3.** Алгоритм эскалации и деэскалации «тройной» терапии у больных ХОБЛ [31]
 ● **Figure 3.** Escalation and de-escalation algorithm of “triple” therapy in COPD patients [31]



Примечание. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИМТ – индекс массы тела; НЛР – нежелательные лекарственные реакции

- **Рисунок 4.** Показания и ограничения к назначению ИГКС-содержащей терапии больных ХОБЛ
 ● **Figure 4.** Indications and limitations for prescribing ICS-containing therapy in COPD patients



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные кортикостероиды

- **Рисунок 5.** Современная стратегия фармакотерапии больных ХОБЛ
 ● **Figure 5.** Current pharmacotherapy strategy for COPD patients



Примечание. ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

б) ≥ 2 среднетяжелых обострений ХОБЛ за год у больного, получавшего длительно действующие бронходилататоры;

в) эозинофилия крови > 300 /мкл (при проведении исследования вне обострения заболевания);

г) бронхиальная астма в качестве сопутствующего заболевания или имевшие место анамнестические указания на нее (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно инициативе GOLD приоритетными целями в лечении больных ХОБЛ, проходящими «красной нитью» через ее ежегодные отчеты, являются уменьшение риска повторных обострений и облегчение симптомов заболевания [1]. И сегодня мы располагаем многочисленными свидетельствами того, что фиксированные комбинации ДДБА/ДДХБ, обеспечивая оптимальную бронходилатацию, игра-

ют первостепенную роль в достижении этих целей. Превосходя плацебо и активный контроль (ДДБА, ДДХБ, ИГКС/ДДБА), комбинированные бронходилататоры могут отличаться по своему терапевтическому потенциалу, хотя имеющаяся доказательная база (неравнозначная по числу, масштабу и дизайну исследований), в том числе и единичные прямые сравнительные исследования, не позволяют сделать в каждом конкретном случае однозначный выбор в пользу той или иной фиксированной комбинации ДДБА/ДДХБ. Но в любом случае за «двойными» бронходилататорами прочно утвердился статус своего рода «краеугольного камня» в продолжающемся строении здания эффективной и безопасной терапии ХОБЛ (рис. 5). Эта позиция в полной мере разделяется и экспертами Российского респираторного общества [8].

Поступила / Received 28.09.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
 Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы / References

- Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M., Jenkins C.R., Hurd S.S. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256–1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>.
- Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. 2020;37(5):1812–1828. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y>.
- Williams D.M., Rubin B.K. Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. *Respir Care*. 2018;63(6):641–654. <https://doi.org/10.4187/respcare.06051>.
- Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest*. 2001;120(1):258–270. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.258>.
- Hanania N.A., Moore R.H. Anti-inflammatory activities of β_2 -agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(3):271–277. <https://doi.org/10.2174/1568010043343598>.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>.
- Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Trigueros J.A. et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018>.
- Aisanov Z., Avedev S., Arkhipov V., Belevskiy A., Chuchalin A., Leshchenko I. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:183–187. <https://doi.org/10.2147/COPD.S153770>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.003>.
- 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. <https://doi.org/10.2147/COPD.S116719>.
- Rodrigo G.J., Price D., Anzueto A., Singh D., Altman P., Bader G., et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD*. 2017;12:907–922. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130482>.
- Skolnik N.S., Nguyen T.S., Shrestha A., Ray R., Corbridge T.C., Brunton S.A. Current evidence for COPD management with dual long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist bronchodilators. *Postgrad Med*. 2020;132(2):198–205. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1702834>.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P.A. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321–1327. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.145.6.1321>.
- Singh D., Criner G.J., Naya I., Jones P.W., Tombs L., Lipson D.A., Han M.K. Measuring disease activity in COPD: is clinically important deterioration the answer? *Respir Res*. 2020;21(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01387-z>.
- Naya I., Compton C., Ismail A.S., Birk R., Brealey N., Tabberer M. et al. Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD. *ERI Open Res*. 2018;4(4):00047–2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00047-2018>.
- Rabe K.F., Halpin D.M.G., Han M.K., Miravittles M., Singh D., Grönke L. et al. Composite endpoints in COPD: clinically important deterioration in the UPLIFT trial. *Respir Res*. 2020;21(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01431-y>.
- Han M.K., Criner G.J., Dransfield M.T., Halpin D.M.G., Jones C.E., Kilbride S. et al. Prognostic value of clinically important deterioration in COPD: IMPACT trial analysis. *ERI Open Res*. 2021;7(1):00663–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00663-2020>.
- Maleki-Yazdi M.R., Singh D., Anzueto A., Tombs L., Fahy W.A., Naya I. Assessing short-term deterioration in maintenance-naïve patients with COPD receiving umeclidinium/vilanterol and tiotropium: a pooled analysis of three randomized trials. *Adv Ther*. 2016;33(12):2188–2199. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0430-6>.
- Bjermer L.H., Boucot I.H., Vogelmeier C.F., Maltais F., Jones P.W., Tombs L. et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomized trial. *Adv Ther*. 2021;38(9):4815–4835. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01855-y>.
- Feldman G., Walker R.R., Brooks J., Mehta R., Crater G. 28-Day safety, and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(6):465–471. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.08.007>.
- Kerwin E., Ferguson G.T., Sanjar S., Goodin T., Yadao A., Fogel R. 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(6):739–747. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0055-9>.
- Feldman G.J., Sousa A.R., Lipson D.A., Tombs L., Barnes N., Riley J.H. 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(11):2518–2533. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0626-4>.
- Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LABA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>.
- Bjermer L., Boucot I.H., Maltais F., Kerwin E.M., Naya I.P., Tombs L. et al. Dual bronchodilator therapy as first-line treatment in maintenance-naïve patients with symptomatic COPD: A pre-specified analysis of the EMAX trial. *Int J COPD*. 2021;16:1939–1956. <https://doi.org/10.2147/COPD.S291751>.
- Matera M.G., Page C.P., Calzetta L., Rogliani P., Cazzola M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218–252. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018150>.
- Singh D., Donohue J.F., Boucot I.H., Barnes N.C., Compton C., Martinez F.J. Future concepts in bronchodilation for COPD: dual-versus monotherapy. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2021>.
- Chen H., Wang K., Yuan T., Wang X., Huang L., Jiang Z. et al. Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107447. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107447>.
- Mammen M.J., Lloyd D.R., Kumar S., Ahmed A.S., Pai V., Kunadharaju R. et al. Triple therapy versus dual or monotherapy with long-acting bronchodilators for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1308–1318. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-023OC>.
- Bafadhel M., Peterson S., De Blas M.A., Calverley P.M., Rennard S.I., Richter K., Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomized trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):117–126. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
- Gibson P.G. Variability of blood eosinophils as a biomarker in asthma and COPD. *Respirology*. 2017;23(1):12–13. <https://doi.org/10.1111/resp.13200>.
- Papaioannou A.I., Loukides S., Bakakos P., Kosmas E.N., Rovina N., Steiropoulos P. et al. Dual bronchodilator in the era of triple therapy. *Int J COPD*. 2020;15:2695–2705. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273987>.

Информация об авторе:

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; aisyn@list.ru

Information about the author:

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; aisyn@list.ru