

Эра двойной бронходилатации: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В НОВОМ СРЕДСТВЕ ДОСТАВКИ

Е.А. Орлова✉, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>, eorlova56@mail.ru

И.П. Дорфман, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>, inna1977@mail.ru

М.А. Орлов, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>, orlovdoc56@gmail.com

М.А. Абдуллаев, <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>, abdullaev-musalitdin@mail.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

В обзоре источников литературы показаны эффективность и безопасность применения инновационной комбинации гликопиррония бромида и формотерола фумарата (ГП/ФФ) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по данным исследований PINNACLE 1, 2, 3, 4. В мировой практике и в России используются 4 фиксированные комбинации длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ): вилантерол + умеклидиния бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид и аclidиния бромид + формотерола фумарат. В настоящее время в Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) присутствует комбинация ГП/ФФ, получившая одобрение в России. Для данной комбинации разработано новое средство доставки коспензии через ингалятор Аэросфера. Эффективность и безопасность дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) ГП/ФФ по сравнению с его монокомпонентами, плацебо и тиотропия бромидом (ТБ) установлены в клинических исследованиях III фазы PINNACLE 1, 2, 3, 4. Также комбинация ГП/ФФ привела к улучшению утренних и последующих через 2 ч показателей объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) по сравнению с монокомпонентами и плацебо. Данные исследований PINNACLE продемонстрировали улучшение качества жизни, связанного со снижением общего балла шкалы респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) в сравнении с его исходным уровнем спустя 24 нед. от начала приема ГП/ФФ. На фоне приема ГП/ФФ значительно уменьшилась потребность использования сальбутамола по сравнению с плацебо. Объединенный анализ исследований PINNACLE 1, 2, 4 продемонстрировал возможности ГП/ФФ улучшать вентиляционную функцию легких и снижать риск обострений ХОБЛ по сравнению с монокомпонентами и плацебо. По результатам анализа также не выявлено увеличения количества наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гликопиррония бромид, формотерола фумарат, Аэросфера

Для цитирования: Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Эра двойной бронходилатации: новые возможности в новом средстве доставки. *Медицинский совет*. 2022;16(4):128–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-128-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The double bronchodilation era: new capabilities in a new drug delivery device

Ekaterina A. Orlova✉, <https://orcid.org/0000-0001-7169-3586>, eorlova56@mail.ru

Inna P. Dorfman, <https://orcid.org/0000-0003-1561-0592>, inna1977@mail.ru

Mikhail A. Orlov, <https://orcid.org/0000-0002-8995-6572>, orlovdoc56@gmail.com

Musalitdin A. Abdullaev, <https://orcid.org/0000-0001-7374-2660>, abdullaev-musalitdin@mail.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

A literature review presents the efficacy and safety of the new glycopyrronium bromide/formoterol fumarate (GP/FF) combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the PINNACLE 1, 2, 3, 4 studies. There are 4 fixed LAMA/LABA combinations which used in world practice, as well as in Russia: vilanterol + umecclidinium bromide, glycopyrronium bromide + indacaterol, olodaterol + tiotropium bromide and aclidinium bromide + formoterol. The GP/FF combination also approved in Russia, is currently present in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). A new method of co-suspension delivery via the Aerosphere inhaler has been developed for this combination. The efficacy and safety in GP/FF MDI compared to its monocomponents and tiotropium bromide were assessed in phase III clinical trials PINNACLE 1, 2, 3, 4. The GP/FF combination showed an improvement in the morning and after 2 hours parameters of FEV₁ compared to monocomponents and placebo. Data from PINNACLE studies showed an improvement in the quality of life associated with a decrease in compared with the baseline level of the overall score on the scale of the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) in 24 weeks against those taking GP/FF in contrast to monocomponents and placebo. The use of GP/FF showed a significant reduction in the use of salbutamol compared with placebo. A pooled analysis of PINNACLE 1, 2, 4 demonstrated that GP/FF improved lung function and reduced the risk of COPD exacerbations compared with monocomponents and placebo. According to the results of the analysis, there was also no increase in the number of the most frequently recorded side effects.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium bromide, formoterol fumarate, Aerosphere

For citation: Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Abdullaev M.A. The double bronchodilation era: new capabilities in a new drug delivery device. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):128–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-128-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности населения экономически развитых и развивающихся стран. Персонализированный подход к фармакологическому лечению ХОБЛ, учитывающий индивидуальные потребности пациента, является ключевым условием для уменьшения симптомов и частоты обострений, определяющих улучшение качества жизни. Согласно национальным клиническим рекомендациям, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия – ДДАХ (длительно действующие β_2 -агонисты) или ДДБА (длительно действующие антихолинергические препараты) – рекомендуется пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ (mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) ≥ 2 или CAT (COPD Assessment Test) < 10), а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов этой комбинации¹ [1]. При повторных обострениях (два и более среднетяжелых обострения в течение 1 года или 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) у пациентов, получающих монокомпонентную бронходилатирующую терапию, объем предшествующего лечения увеличивается до двойной комбинации ДДАХ/ДДБА или ИГКС/ДДБА² (ингаляционные глюкокортикостероиды) [1]. Наличие у пациента выраженной клинической симптоматики (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10) является показанием к назначению комбинации ДДАХ/ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [1, 2].

Синергидное воздействие ДДБА и ДДАХ на β -адренорецепторы и М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов усиливает совместный релаксационный эффект [3]. Комбинация ДДБА/ДДАХ обеспечивает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели вентиляционной функции легких и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ [4–8]. Преимуществом использования препаратов с разным механизмом действия является существенное снижение вероятности побочных эффектов, ассоциированных с увеличением дозы каждого препарата при монотерапии [7]. Подход с использованием фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ способствует лучшей приверженности к лечению пациентов с ХОБЛ, чем применение двух отдельных ингаляторов одновременно [9]. Источники литературы по ХОБЛ свидетельствуют о завершении к настоящему времени большого количества исследований длительностью от 12 до 52 нед. с применением различных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в сравнении с монотерапией [3, 10–19].

В российских клинических рекомендациях для лечения ХОБЛ предлагается использование фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА: вилантерол + умеклидиния бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид, аклидиния бромид + формотерола фумарат [1]. Дополнительно к ним в GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) внесена комбинация гликопиррония бромида (ГП) и формотерола фумарата (ФФ), в настоящее время одобренная регуляторными органами США, Европы, Канады, Австралии, Японии и Южной Кореи для долгосрочной поддерживающей терапии ХОБЛ [20]. В 2020 г. данная комбинация зарегистрирована в РФ в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с использованием инновационной технологии доставки косуспензий в дозировке 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза [21].

Общепризнанно, что эффективность ингаляционной терапии определяется не только свойствами лекарственного препарата, но и выбором его оптимальной системы доставки. Это условие относится и к применяемым комбинациям ДДБА/ДДАХ, которые отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, существенно влияющим на выбор конкретного препарата. В клинической практике значимая роль принадлежит комплаентности пациентов к терапии – ключевому условию успешного лечения ХОБЛ. Как известно, достижение эффективности лечения зависит от многих факторов, в т. ч. и удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки [6]. Длительное время применение фиксированных комбинаций сводилось к применению в виде ингаляторов сухого порошка или жидкостных ингаляторов, создающих мелкодисперсную фракцию мягкого тумана. В этой связи следует отметить, что увеличение доступности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ в виде ДАИ предоставляет пациентам более широкий выбор ингаляторов. По мнению клиницистов, ДАИ остаются наиболее распространенными ингаляторами, используемыми преимущественно для доставки бронходилататоров короткого действия. Многие пациенты знакомы с их применением как с начальным опытом ингаляционной терапии с помощью этих устройств [11]. Перевод на новый тип устройства без согласия пациента может являться негативным фактором снижения приверженности к проводимому лечению и даже явиться причиной последующего ухудшения состояния здоровья [22–27]. Как показывает время, опыт применения обоснованных комбинаций ДДБА/ДДАХ через ДАИ позволил большинству пациентов увеличить возможности длительной терапии и при этом сохранить тот же тип устройства доставки. Считается, что синергидное действие ДДБА/ДДАХ, доставленных через ДАИ, оказывает

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. Available at: <https://goldcopd.org/>.

² Ibid.

минимальное сопротивление потоку воздуха и создает преимущества у пациентов со значительными вентиляционными нарушениями, не способных создать себе адекватный инспираторный поток при применении устройств с более высоким сопротивлением [13].

Разработка оптимальной системы из комбинации лекарственных форм ГП/ФФ и вида ДАИ подразумевает применение новой технологии косуспензии с улучшенной ингаляционной доставкой в дыхательные пути пациента с целью создания высокой местной концентрации и минимизации системных эффектов. В исследованиях последних лет было установлено, что между пористыми и лекарственными частицами образуются сильные неспецифические ассоциации с образованием стабильных и однородных аэрозолей, которые способны обеспечить эффективную и предсказуемую доставку лекарства на протяжении всего срока службы ингалятора [13, 28–31].

Ингалятор Аэросфера создан с использованием технологии доставки косуспензии, объединяющей кристаллы лекарственного средства с пористыми частицами фосфолипидов, создающих стабильные гомогенные суспензии. Их лечебная уникальность заключается в том, что все вещества суспензии начинают растворяться в момент достижения дыхательных путей. Результаты оценки *in vitro* показали, что аэросферный ингалятор обеспечивал стабильную подачу дозы даже при имитации ошибок, возможных при проведении ингаляции пациентом. По другим данным, комбинированные методы лечения, обеспечиваемые с помощью этой технологии, также демонстрируют стабильную фракцию мелких частиц и оптимальное распределение частиц по размерам для доставки в центральные и периферические дыхательные пути, даже когда несколько лекарств доставляются через один и тот же ингалятор. Клинический интерес вызвали исследования с использованием гамма-сцинтиграфии и функциональной визуализации органов дыхания. Установлено, что лекарственное соединение ГП/ФФ эффективно откладывается в центральных и периферических дыхательных путях, обеспечивая значимое увеличение ряда показателей внешнего дыхания [32–34].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ГП/ФФ в сопоставлении с его монокомпонентами и плацебо у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени получили исчерпывающую оценку в клинических исследованиях III фазы PINNACLE 1, 2, 4 (продолжительность – 24 нед.; NCT01854645, NCT01854658 и NCT02343458) и PINNACLE 3 (дополнительно продленное на 28 нед.; NCT01970878). Вышеперечисленные исследования проводились в США, странах Азии и Европы, Австралии и Новой Зеландии [12, 13, 35, 36]. Все исследования были многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми и плацебо-контролируемыми в параллельных группах. PINNACLE 1 проводился в 160 центрах США, Австралии и Новой Зеландии, в то время как PINNACLE 2 охватывал только 140 центров в США [12]. Из-за различий в распространенности и социально-экономическом бремени ХОБЛ между разными странами и регионами, а также различающихся данных в наблюдаемых

эффектах от фармакотерапии у исследователей возникла необходимость оценить эффективность и безопасность базисной терапии ХОБЛ в других географических популяциях пациентов. В этой связи в PINNACLE 4 наряду с пациентами из США в исследование вошли участники из Азии и Европы, включая Россию [35]. Для изучения долгосрочной эффективности и безопасности применения ГП/ФФ в течение 52 нед. было проведено исследование PINNACLE 3. Данное исследование представляло собой продолжение двух предыдущих исследований PINNACLE 1, 2 в течение еще 28 нед. и проводилось в 205 медицинских центрах США, Австралии и Новой Зеландии [13].

В соответствии с условиями исследования пациенты получали ГП/ФФ 18/9,6 мкг, ГП 18 мкг, ФФ 9,6 мкг, плацебо с частотой приема дважды в день через ДАИ и сухой порошок тиотропия бромид (ТБ) 18 мкг с помощью ингалятора один раз в день. ТБ открыто использовался для активной контрольной группы только в PINNACLE 1 (требование европейской регистрации) [12]. Следует отметить, что комбинация ГП/ФФ и сравнимые с ней препараты, использованные в исследованиях PINNACLE, были созданы согласно технологии доставки косуспензии (кроме ТБ в PINNACLE 1) [36]. В каждое исследование включались пациенты в возрасте 40–80 лет, активные или бывшие курильщики (индекс курения ≥ 10 пачка-лет), имеющие ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени по критериям Американского торакального общества / Европейского респираторного общества [12, 37]. Степень тяжести вентиляционных нарушений определялась соотношением объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ($< 0,7$) и значением $ОФВ_1$ после приема бронходилататора ($< 80\%$ от должного значения при скрининге). Пациенты с $ОФВ_1 < 30\%$ должны были иметь постбронходилатационный $ОФВ_1 \geq 750$ мл [12, 36]. Одышка и бремя заболевания оценивались во время второго визита на основе опросников mMRC³ и CAT⁴. Эти показатели не использовались как критерии включения, так как не входили в требования дизайна исследования [12]. Вместе с тем в некоторые рандомизированные контролируемые исследования других комбинаций ДДАХ и ДДБА включались пациенты с mMRC ≥ 2 [17, 36].

Достоверность полученных результатов всех вышеуказанных исследований исходила из основных критериев исключения, к которым были отнесены: пациенты, страдающие бронхиальной астмой, раком легкого, имеющие дефицит альфа-1-антитрипсина, перенесшие резекцию легких, включая лобэктомию, или с признаками бронхоскопического уменьшения объема легких $\leq$ за 1 год до первого визита. Из исследования исключались пациенты, госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ в течение 3 мес. или с изменившимся статусом курения во время скрининга, а также нуждавшиеся в длительной кислородной терапии > 12 ч в день. Подлежали исключению пациенты,

³ MRC Dyspnoea Scale. Available at: <https://www.ukri.org/councils/mrc/facilities-and-resources/find-an-mrc-facility-or-resource/mrc-dyspnoea-scale/>.

⁴ COPD Assessment Test. Available at: <https://www.catestonline.org/>.

у которых не представлялось возможным получить приемлемо воспроизводимые результаты спирометрии. Критерии исключения содержали сопутствующие заболевания почек, печени, эндокринной системы, сердца или др., способные, по мнению исследователей, изменить результаты исследования или ограничить возможность участия пациента. Беременность и лактация также являлись критериями исключения. Пациенты могли выйти из исследования в любой момент, а исследователи могли отозвать пациентов, если они соответствовали критериям досрочного прекращения, включая более двух обострений ХОБЛ средней степени тяжести, если требовалось системное применение ГКС или антибактериальных препаратов, и одно тяжелое обострение ХОБЛ, требующее госпитализации [12, 36].

Масштабность исследований PINNACLE с участием больших групп пациентов с ХОБЛ подтвердила наличие актуальной доказательной базы. В исследованиях PINNACLE 1 и 2 принимали участие 2103 и 1615 пациентов соответственно. Исходные характеристики в обоих исследованиях были схожими в разных группах лечения. Из 3699 пациентов в соответствии с рекомендациями GOLD были отнесены к категориям А 7,2%, В 41,6%, С 5,1% и D 45,6%. В исследовании 87,2% пациентов имели симптоматику, соответствующую по шкале CAT ≥ 10 , а 57,1% приобрели значение mMRC $\geq 2,0$ [12]. В PINNACLE 4 после рандомизации приступили к исследованию 1756 пациентов, из них 714 – из Азии, 496 – США и 546 – Европы, включая Россию. Завершили данное исследование 1528 (87%) пациентов. Большинство пациентов из Азии были мужчинами и в среднем показателе имели более низкий исходный показатель CAT, чем пациенты из других регионов. Доля пациентов мужского пола в PINNACLE 4 составила 74,1% и была выше таковых показателей в PINNACLE 1 и 2 (56,4 и 55,1% соответственно). 48,3% пациентов, участвующих в исследовании PINNACLE 4, имели баллы CAT ≥ 15 . В сравнении с ними аналогичные показатели в группах PINNACLE 1 и 2 составили 68,2 и 69,5% соответственно [35, 36]. 893 пациента, завершившие 24-недельное лечение козуспензией ГП/ФФ, препаратами ГП и ФФ в режиме 2 раза в день или открытым ТБ в дозе 18 мкг/сут в исследованиях PINNACLE 1 и 2, после случайной выборки продолжили лечение еще в течение 28 нед. как участники исследования PINNACLE 3 [13, 39].

Первичной конечной точкой в исследованиях была динамика утренних показателей ОФВ₁ перед ингаляцией препаратов по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе исследования. Изменение данного показателя в течение 24 нед. считалось вторичной конечной точкой. Другие вторичные конечные точки включали в себя изменение пикового ОФВ₁ через 2 ч после ингаляции по сравнению с первоначальными значениями на 24-й неделе; время до начала действия (определяется как первая временная точка, в которой разница изменения ОФВ₁ от исходного уровня по сравнению с плацебо была статистически значимой в первый день приема); изменение общего балла по шкале SGRQ (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire – опросник госпиталя Святого Георгия) по сравнению с исходным уровнем

на 24-й неделе и изменение частоты среднего суточного использования сальбутамола для оказания экстренной помощи в течение 24 нед. по сравнению с исходным уровнем. Другие конечные точки включали среднесуточную общую оценку симптомов и применение сальбутамола для купирования приступов в ночное и дневное время [12, 35].

РЕЗУЛЬТАТЫ

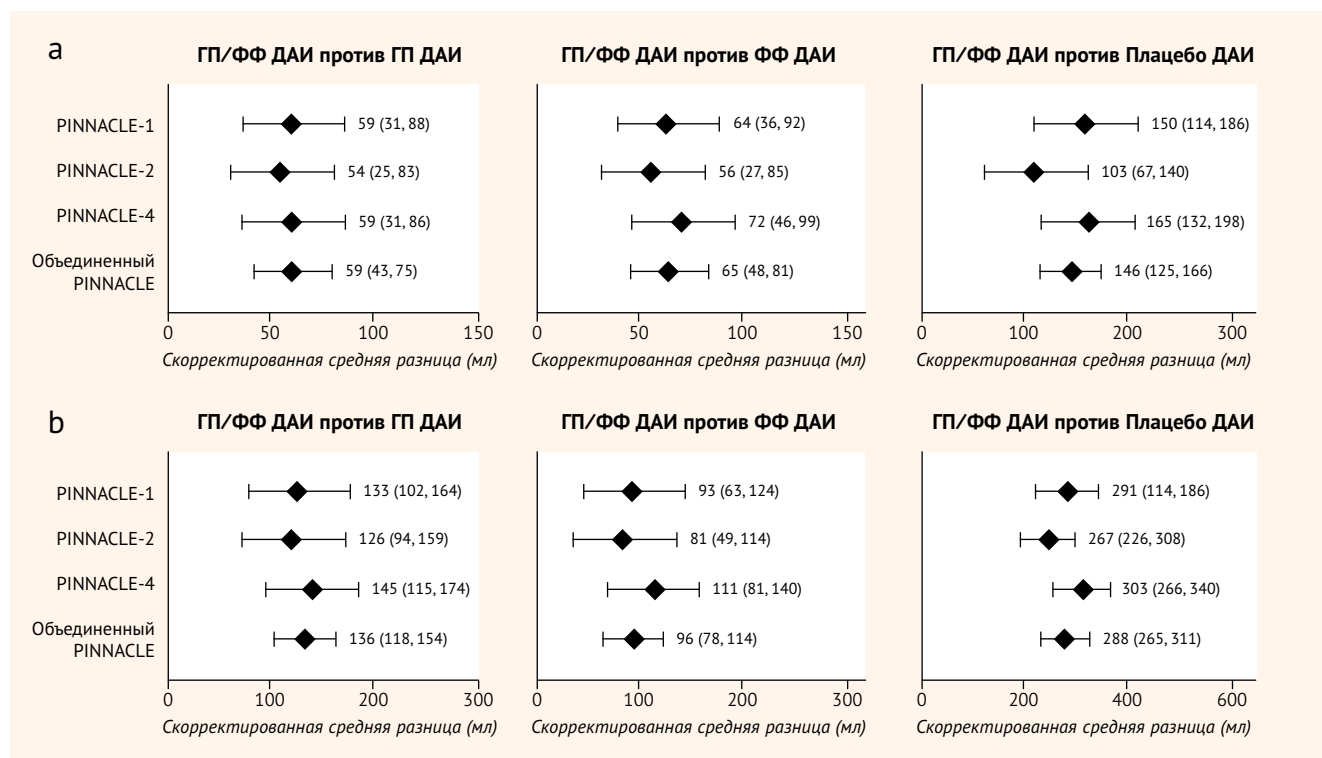
На 24-й неделе проведения исследований PINNACLE 1, 2, 4 лекарственная комбинация ГП/ФФ показала значительное улучшение утренних показателей ОФВ₁ перед ингаляцией данного препарата от исходных по сравнению с плацебо (на 150, 103 и 165 мл) и монокомпонентами: ГП (на 59, 54 и 59 мл) и ФФ (на 64 мл, 56 мл и 72 мл). Для всех групп сравнения установлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Как показано на *рис. 1*, исключение касается количественных показателей в исследовании PINNACLE 2, где различия ГП/ФФ против ГП соответствовали $p = 0,0003$ и ФФ – $p = 0,0002$ [12, 35, 39].

Позитивная динамика изучаемых показателей как аналогичная для первичной конечной точки выявлялась при изменении от исходного уровня значения ОФВ₁ перед приемом препарата в течение 24 нед. (вторичная конечная точка). Как показано на *рис. 2*, по данным исследований PINNACLE 1, 2, 4 комбинация ГП/ФФ обеспечивала статистически значимое ($p < 0,0001$) улучшение минимального ОФВ₁ по сравнению с плацебо (на 158, 129 и 155 мл), ГП (на 60 мл, 55 и 55 мл) и ФФ (на 64, 57 и 72 мл) соответственно [12, 35, 36].

С большим постоянством различия в лечении ГП/ФФ в сопоставлении с плацебо превышали порог минимальной клинически значимой разницы в 100 мл [36, 40]. Все случаи улучшения минимального значения ОФВ₁ по сравнению с плацебо были ожидаемыми и соответствовали результатам исследований III фазы других комбинированных ДДАХ/ДДБА, вводимых с помощью иных устройств доставки [38]. Что касается первичной конечной точки эффективности, связанной с изменением от исходного уровня минимального значения ОФВ₁ перед утренней ингаляцией препарата в течение 52 нед., применение ГП/ФФ выразилось значительным улучшением по отношению к исходному уровню и в сравнении с ГП (разница 57 мл, $p < 0,0001$), ФФ (разница 65 мл, $p < 0,0001$) и открытым ТБ (разница 25 мл, $p = 0,0117$) [13].

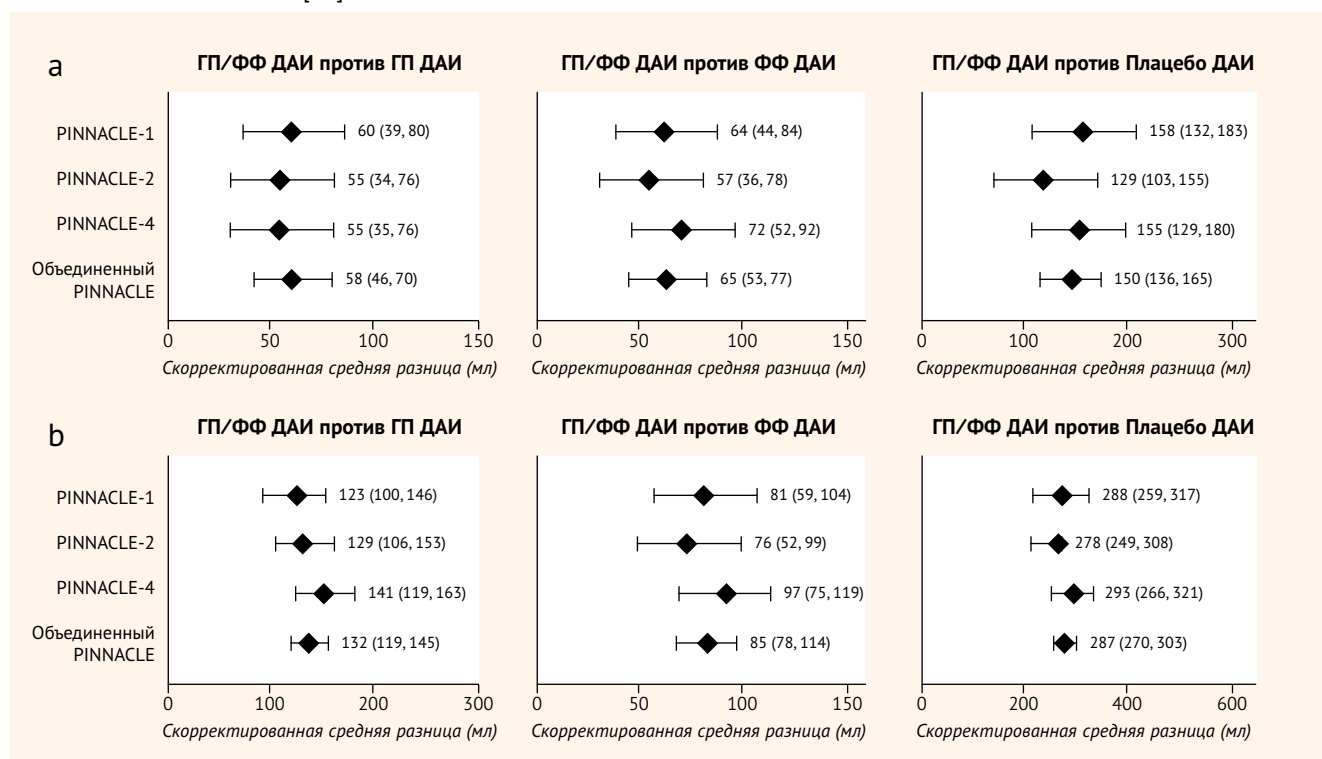
Пиковое изменение от исходного уровня значения ОФВ₁ в течение 2 ч после введения препарата на 24-й неделе и на протяжении 24 нед. было существенно выше у пациентов, получивших ГП/ФФ, по сравнению с монокомпонентами и плацебо во всех трех исследованиях PINNACLE ($p < 0,0001$). Как показано на *рис. 1b*, соответствующие показатели улучшенного по количественному значению пикового ОФВ₁ через 2 ч после ингаляции препарата на 24-й неделе по сравнению с плацебо, ГП и ФФ составили в PINNACLE 1 291, 133 и 93 мл, в PINNACLE 2 – 267, 126 и 81 мл, в PINNACLE 4 – 303, 145 и 111 мл (во всех вышеуказанных сопоставлениях $p < 0,0001$).

- **Рисунок 1.** Изменение минимального значения $ОФВ_1$ на 24-й неделе исследований PINNACLE (а – утренние показатели, b – показатели через 2 ч после ингаляции препаратов) [36]
- **Figure 1.** Change in the minimum value of FEV_1 : a – morning parameters; b – parameters within 2 hours after the drug administration at week 24 [36]



Примечание. Данные представляют собой средние квадратические различия в лечении (95% ДИ), выраженные в мл.

- **Рисунок 2.** Динамика минимально значимых показателей $ОФВ_1$ по данным исследований PINNACLE 1, 2, 4 (а – утренние показатели; б – показатели через 2 ч после ингаляции препаратов в течение 24 недель) [36]
- **Figure 2.** Change in the minimum value of FEV_1 : a – morning parameters; b – parameters within 2 hours after drug administration for 24 weeks [36]



Примечание. Данные представляют собой средние квадратические различия в лечении (95% ДИ), выраженные в мл.

Как свидетельствует *рис. 2b*, на протяжении 24 нед. данные различия составляли по сравнению с плацебо, ГП и ФФ 288, 123 и 81 мл в PINNACLE 1, 279, 129 и 76 мл в PINNACLE 2 и 293, 141 и 97 мл в PINNACLE 4 (во всех вышеуказанных сопоставлениях $p < 0,0001$) [12, 35, 36]. Примечательно, что изменение пикового значения $ОФВ_1$ от исходного уровня в течение 2 ч после воздействия препарата (*рис. 1б*) показало различия для ГП/ФФ и ГП на 24-й неделе более 100 мл во всех исследованиях (133 мл – в PINNACLE 1, 126 мл – в PINNACLE 2, 145 мл – в PINNACLE 4) с улучшением по сравнению с ФФ, превышающим 80 мл (для всех вышеуказанных сопоставлений $p < 0,0001$) [12, 35, 36]. Ингаляционное воздействие комбинации ГП/ФФ привело к значимо большему увеличению по сравнению с ФФ, ГП и открытым ТБ в изменениях $ОФВ_1$ от исходного уровня в течение 2 ч после ингаляции препарата в течение 52 нед.: соответственно 88, 129 и 93 мл, $p < 0,0001$ [13, 39]. Анализ еще одной вторичной точки показал, что для начала действия через 5 мин после влияния ингаляции в первый день (первая временная точка, оцененная во всех исследованиях) ГП/ФФ отмечалось значимое улучшение $ОФВ_1$ по сравнению плацебо с соответствующими различиями 187, 186 и 179 мл (при всех сопоставлениях $p < 0,0001$) в PINNACLE 1, 2, 4 [12, 35].

По данным исследований PINNACLE установлено улучшение качества жизни пациентов, связанное со снижением по сравнению с исходным уровнем общего балла по шкале SGRQ в течение 24 нед. на фоне применения лекарственной комбинации ГП/ФФ в отличие от плацебо и монокомпонентов. Результаты PINNACLE 1 показали статистически значимое снижение общего балла SGRQ на 24-й неделе при использовании ГП/ФФ по сравнению с плацебо (–2,52 единицы) и ГП (–2,33 единицы). Пациенты, получавшие комбинированный препарат, с большей вероятностью достигали минимальной клинически важной разницы в уменьшении общего балла SGRQ на 4 единицы по сравнению с ГП и плацебо в PINNACLE 1 (все $p < 0,05$) [12]. Численные тенденции к улучшению оценки шкалы SGRQ также были отмечены в PINNACLE 2 и PINNACLE 3 с ГП/ФФ по сравнению с плацебо и ГП [41]. Результаты оценки шкалы SGRQ в PINNACLE 4 согласовывались с данными, полученными в PINNACLE 1, показывая, что применение ГП/ФФ может улучшить качество жизни, связанное со здоровьем, по сравнению с плацебо и ГП. Значительное улучшение показателя общего балла шкалы SGRQ на 24-й неделе было продемонстрировано после лечения комбинацией ГП/ФФ по сравнению с ГП (–1,62 единицы, $p = 0,0427$) и плацебо (–4,40 единицы, $p < 0,0001$), но отсутствовавшее с препаратом ФФ (–0,3 единицы, $p = 0,7084$). Снижение показателя общего балла SGRQ в течение 12–24 нед. также было больше после лечения ГП/ФФ по сравнению с ГП (на 1,62 единицы, $p = 0,0165$) и плацебо (на –3,50 единицы, $p < 0,0001$). Различия результатов лечения по субъективной оценке пациентов могут быть небольшими, и, следовательно, такие показатели могут быть не вполне достоверными при указании различий

между сравниваемыми видами лечения. В конечном счете оптимальные эффекты лекарственной комбинации ГП/ФФ по сравнению с ФФ на респираторную функцию легких способны привести к большему улучшению качества жизни пациентов, если они поддерживаются в течение более длительного периода времени, чем 24-недельная продолжительность текущего исследования [12, 35]. Так, в долгосрочном исследовании PINNACLE 3 лечение ГП/ФФ показало значительно большее улучшение показателя общего балла шкалы SGRQ в течение 52 нед. по сравнению с ГП (разница –1,39 единицы; 95% ДИ: –2,38...–0,39; $p = 0,0066$) и численные улучшения по сравнению с ФФ (разница –0,90 единицы; 95% ДИ: –1,90...0,10; $p = 0,0764$) и открытым ТБ (разница –0,43 единицы; 95% ДИ: –1,68...0,82; $p = 0,4989$). В группе лечения комбинацией ГП/ФФ 41,3% пациентов достигли минимальной клинически значимой разницы в 4 единицы в общем балле SGRQ по сравнению с 35,6% для ГП, 37,2% для ФФ и 43,8% для открытого ТБ [13].

Нужно отметить, что изменения общего балла шкалы SGRQ по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе были больше в PINNACLE 4, чем в исследованиях PINNACLE 1, 2 [12, 36]. Возможно, этот факт может объясняться географическими различиями в изученных популяциях и модифицирующим эффектом социально-экономического статуса на качество жизни [36, 42]. В исследованиях PINNACLE 1, 2 ГП/ФФ обеспечивал статистически значимое уменьшение одышки, о чем свидетельствовала оценка TDI (Transition dyspnea index – динамический индекс одышки) в течение 24 нед. по сравнению с плацебо соответственно на 0,47 и 0,33 единицы и улучшение по сравнению с ГП соответственно на 0,27 и 0,21 единицы. Улучшение по сравнению с ФФ на 0,28 единицы отмечалось в исследовании PINNACLE 2 [12]. По результатам PINNACLE 4 разница между применением ГП/ФФ и плацебо (на 0,80 единицы), ГП (на 0,33 единицы) в баллах TDI в течение 24 нед. была больше, чем наблюдаемая в исследованиях PINNACLE 1 и 2. Следует отметить, что полученные данные могут быть связаны с различиями в методах оценки баллов TDI. В PINNACLE 4 TDI оценивался интервьюером, в отличие от компьютеризированной версии для самостоятельного заполнения, используемой в PINNACLE 1, 2 [36]. Большая часть пациентов в группе, получавших ГП/ФФ, достигла клинически значимого улучшения TDI (общий балл > 1 ед.) по сравнению с ГП и плацебо, показывая преимущества комбинации ГП/ФФ и его значимую эффективность в снижении одышки у пациентов с ХОБЛ [35]. ГП/ФФ был способен уменьшить потребность использования препаратов экстренной помощи в течение 24 нед. по сравнению с плацебо, ГП и ФФ. В исследованиях PINNACLE 1 и 2 комбинированный препарат ГП/ФФ показал значительное снижение использования сальбутамола в течение 24 нед. по сравнению с плацебо (–1,08 и –1,04 вдоха/день соответственно) [12]. Данные PINNACLE 4 также свидетельствуют о явном сокращении использования лекарств неотложной помощи в группе пациентов, получавших ГП/ФФ, по сравнению с ГП (разница –0,77; $p = 0,0001$) и плацебо (разница –0,98; $p < 0,0001$) [35]. Развитие эффектов ГП/ФФ в течение

● **Таблица 1.** Результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 на 24-й неделе [12, 39]

● **Table 1.** PINNACLE studies 1, 2, 4 results at 24 weeks [12, 39]

Показатель	PINNACLE 1					PINNACLE 2				PINNACLE 4			
	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Пла-цебо	ТБ	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Пла-цебо	ГП/ФФ	ГП	ФФ	Пла-цебо
Прирост ОФВ ₁ утром до ингаляции, мл	126	66	62	-24	105	116	63	61	13	120	60	47	-45
Прирост ОФВ ₁ через 2 ч после ингаляции, мл	356	223	263	65	259	350	223	268	83	358	214	247	55
Изменение SGRQ в баллах	-3,3	-1,0	-2,7	-0,8	-2,6	-3,0	-2,3	-2,2	-1,2	-5,3	-3,7	-5,6	-0,9
Изменение частоты использования сальбутамола, количество вдохов в день	-0,8	-0,5	-0,8	0,3	-0,4	-1,0	-0,4	-0,7	0,0	-1,4	-0,6	-1,0	-0,4

52 нед. также выразилось значимо бóльшим снижением среднего суточного использования сальбутамола по сравнению с ГП (разница $-0,46$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,67...-0,24$; $p < 0,0001$) и ТБ открытого типа (разница $-0,51$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,77...-0,24$; $p = 0,0002$) с численным улучшением по сравнению с ФФ ($-0,19$ вдоха/день; 95% ДИ: $-0,41...-0,02$; $p = 0,0750$) [13]. Лечение ГП/ФФ существенно снизило использование сальбутамола ночью в исследованиях PINNACLE 1 и 2 и улучшило средние общие показатели симптомов по сравнению с плацебо и ГП. Использование препаратов для экстренной помощи днем также значительно сократилось у пациентов, получавших ГП/ФФ, по сравнению с плацебо в исследовании PINNACLE 1, а также плацебо и ГП в исследовании PINNACLE 2 [12, 41].

Систематический обзор 46 недавно завершенных исследований показал, что изменения в использовании препаратов для неотложной помощи связаны с основными важными показателями ХОБЛ, включая оценку баллов по шкале SGRQ, одышку, частоту обострений и минимальный ОФВ₁ [20, 43]. Основные результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 представлены в *табл. 1*.

Улучшения функционального состояния легких в исследованиях PINNACLE 1, 2, 4 в целом были аналогичны тем, о которых сообщалось в других значимых исследованиях эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ [10, 14, 17]. Сетевой метаанализ 29 исследований фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ с участием 34 617 пациентов также показал сопоставимые результаты по эффективности и безопасности ГП/ФФ с другими комбинированными ДДБА/ДДАХ [44].

Для оценки возможности использования ГП/ФФ для начальной поддерживающей терапии при ХОБЛ J. Zheng et al. провели анализ post hoc, сравнив эффективность комбинации ГП/ФФ с монокомпонентами ДДАХ и ДДБА и плацебо у пациентов, не получавших поддерживающего лечения при скрининге (получали бронходилататоры короткого действия или не получали лечения), и пациентов, получавших поддерживающую терапию при скрининге (получали бронходилататоры длительного действия и (или) ИГКС за 30 дней до скрининга и (или) ранее к рандомизации). По результатам трех рандомизированных исследований III фазы PINNACLE пациенты 1-й груп-

пы при применении ГП/ФФ достигли лучшей функции легких по сравнению с монотерапией и плацебо и не приобрели повышенный риск безопасности. Двойная бронхолитическая терапия способна обеспечить лучшие результаты, чем монотерапия для пациентов с ХОБЛ в качестве первой линии лечения. Безусловно, в ближайшем будущем потребуются подтверждение этих результатов проспективными исследованиями. К ограничениям исследований PINNACLE 1, 2, 4 следует отнести тот факт, что они не были проспективно рассчитаны на подгруппы пациентов, получавших и не получавших базисную терапию до начала исследования [20].

F.J. Martinez et al. представили объединенный анализ исследований PINNACLE 1, 2, 4 [36]. Целью анализа индивидуальных данных пациентов из трех 24-недельных исследований – PINNACLE 1, 2, 4 – была дальнейшая оценка эффективности комбинированного препарата ГП/ФФ с использованием объединенного набора данных, позволяющего предоставить более точную оценку воздействия лечения на функциональное состояние легких, обострения ХОБЛ в объединенной популяции, а также для определения безопасности у большой популяции пациентов. Именно такой объединенный анализ исследований PINNACLE продемонстрировал, что лекарственная комбинация ГП/ФФ улучшает функцию легких и снижает риск обострений по сравнению с монокомпонентами и плацебо у пациентов с ХОБЛ. Снижение обострений при использовании ГП/ФФ по сравнению с препаратами сравнения выявлялось преимущественно у пациентов с более высоким бременем симптомов и обострениями ХОБЛ в анамнезе.

Следует отметить, что некоторые опорные исследования, которые не включали пациентов с высоким риском обострений, не имели достаточной мощности, чтобы исследовать влияние ГП/ФФ на течение обострения. Тем не менее объединенный анализ вышеуказанных исследований предоставляет достаточно большой объем доказательств, позволяющих оценить преимущества комбинации ГП/ФФ при обострении ХОБЛ [36].

В целом частота возникновения нежелательных явлений (НЯ), возникающих в связи с лечением и применением лекарственных средств, а также возможных явлений,

● **Таблица 2.** Нежелательные побочные явления из объединенного анализа исследований PINNACLE, n (%) [количество событий] [36]
 ● **Table 2.** Adverse effects of treatment from pooled analysis of PINNACLE Trials, n (%) [number of events] [36]

Нежелательные явления	ГП/ФФ ДАИ 18/9,6 мкг (n = 1588)	ГП ДАИ 18 мкг (n = 1364)	ФФ ДАИ 9,6 мкг (n = 1370)	Плацебо ДАИ (n = 678)	Все пациенты (n = 5000)
≥ 1 НЯ	923 (58,1) [2317]	750 (55,0) [1946]	762 (55,6) [1866]	386 (56,9) [921]	2821 (56,4) [7050]
Легкие	396 (24,9)	317 (23,2)	348 (25,4)	174 (25,7)	1235 (24,7)
Средней степени тяжести	404 (25,4)	326 (23,9)	308 (22,5)	162 (23,9)	1200 (24,0)
Тяжелые	123 (7,7)	107 (7,8)	106 (7,7)	50 (7,4)	386 (7,7)
Связанные с ЛП* (НПР)	172 (10,8) [276]	150 (11,0) [256]	144 (10,5) [228]	69 (10,2) [115]	535 (10,7) [875]
Серьезные	133 (8,4) [171]	107 (7,8) [155]	106 (7,7) [129]	50 (7,4) [65]	396 (7,9) [520]
Серьезные, связанные с ЛП (НПР)	10 (0,6) [11]	15 (1,1) [21]	8 (0,6) [9]	3 (0,4) [3]	36 (0,7) [44]
Ведущие к преждевременному прекращению приема ЛП	91 (5,7) [125]	80 (5,9) [133]	71 (5,2) [120]	43 (6,3) [56]	285 (5,7) [434]
Летальный исход (все причины)					
Период лечения	5 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,3)	10 (0,2)
Период лечения + 14 дней	6 (0,4)	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,3)	12 (0,2)

* Возможная, вероятная или определенная причинно-следственная связь с исследуемым препаратом согласно заключению исследователя до раскрытия информации. НПР – нежелательная побочная реакция.

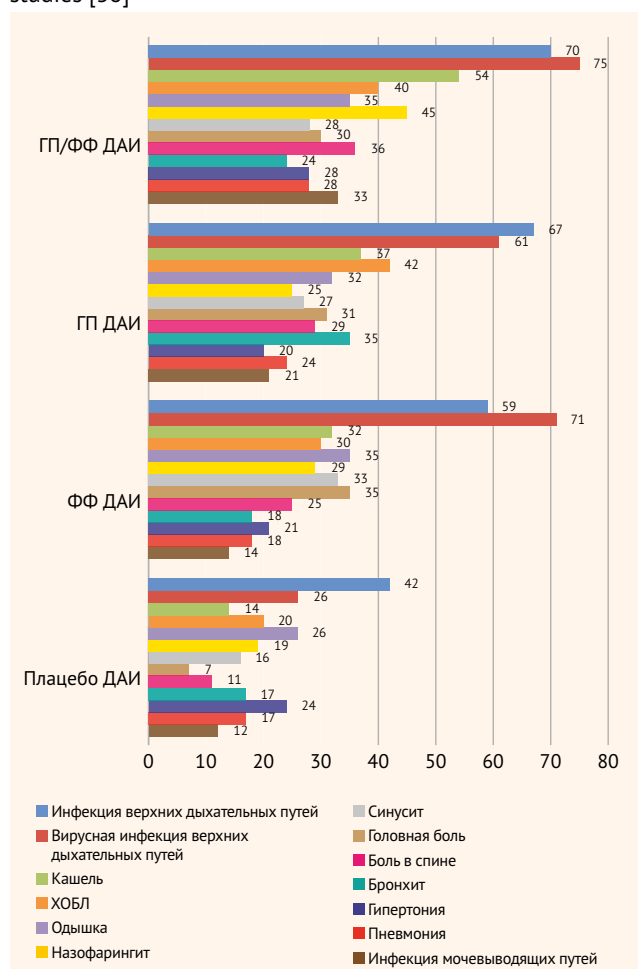
приводящих к преждевременному прекращению лечения и других клинически значимых негативных явлений, оказалась одинаковой во всех группах лечения (табл. 2).

Результаты исследования показывают, что большинство НЯ были легкой и средней степени тяжести, при этом степень тяжести была сопоставима в разных группах лечения. Наиболее часто встречающимися НЯ были инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусные инфекции и кашель (4,8, 4,7 и 2,7% в объединенной популяции и 4,4, 4,7 и 3,4% в группе ГП/ФФ соответственно) (рис. 3).

Всего за период лечения в трех основных 24-недельных исследованиях фазы III было зарегистрировано 12 случаев смерти. Ни одна из смертей не была связана исследователями с изучаемыми лекарственными препаратами, а две смерти произошли в течение 14 дней после лечения. В общей сложности умерли 6 пациентов в группе получающих ГП/ФФ (0,4%) и 2 пациента в каждой из групп ГП, ФФ и плацебо (0,1–0,3%). Кроме того, 6 летальных исходов имели вероятную причину сердечно-сосудистых заболеваний (ГП/ФФ, n = 3; ГП, n = 1; ФФ, n = 2), ни у кого из пациентов не было вероятной причины смерти вследствие заболеваний легких. В целом объединенный анализ безопасности изучаемых препаратов не выявил новых проблем в группе наиболее часто регистрируемых НЯ, среди которых не было установлено клинически значимых различий между группами контролируемого лечения [36]. Общая частота НЯ в PINNACLE 3 также была одинаковой во всех группах, составляя 60–69%, при этом наиболее частыми клиническими проявлениями были назофарингит (6,8%), кашель (4,3%) и другие инфекции верхних дыхательных путей (3,8%) [13]. В рамках пострегистрационного исследования препарата,

● **Рисунок 3.** Нежелательные явления в объединенном анализе исследований PINNACLE 3 [36]

● **Figure 3.** Adverse effects in pooled analysis of PINNACLE studies [36]



на основании которых внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению. Так, в раздел «Побочное действие» включена нежелательная реакция со стороны почек и мочевыводящих путей «Инфекция мочевыводящих путей». Изменения вступили в силу для ГП/ФФ, аэрозоль для ингаляций дозированных, 7,2 +5,0 мкг/доза, АстраЗенека АБ, Швеция, с 16.04.2021⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты крупных многоцентровых рандомизированных и контролируемых исследований PINNACLE 1, 2, 4 и объединенного анализа PINNACLE 3 предоставили широкой аудитории врачей-клиницистов установленные преимущества применения комбинированной терапии ДДАХ/ДДБА в лечении ХОБЛ от умеренной до тяжелой степени. Полученные данные о применении комбинированного препарата ГП/ФФ в дозе 18/9,6 мкг/доза показали статистически значимые улучшения функциональных показателей по сравнению с плацебо и монокомпонентами функциональных показателей, которые позволяют утверждать повышение качества жизни, уменьшение обострений ХОБЛ и снижение частоты применения бронхолитиков, используемых для экстренной терапии. Инновационным средством доставки лекарственной комбинации

ГП/ФФ явился аэросферный дозирующий ингалятор, обеспечивающий фиксированную дозу препарата для использования двух активных соединений в одном устройстве, что значительно способствовало повышению compliance и увеличению объема ингалируемой смеси в легких.

В контексте обзора исследований PINNACLE 1, 2, 4 особое значение приобрели данные о хорошей переносимости лекарственной комбинации ГП/ФФ и сопоставимых побочных реакциях с другими подобными комбинациями, используемыми в клинической практике.

В заключение следует отметить, что представленные результаты эффективности и безопасности применяемых в клинической практике фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБА делают возможным персонализацию выбора препарата для лечения ХОБЛ внутри фармакологической группы на основе различных факторов, включая предпочтения пациента и выбор устройства ингаляционной доставки. Учитывая неоспоримые преимущества новой терапевтической стратегии ХОБЛ с помощью комбинаций ДДАХ/ДДБА, целесообразно учитывать полученные результаты исследований PINNACLE 1, 2, 4 при подготовке региональных стандартов и рекомендаций по лечению ХОБЛ, а также формуляров лекарственных средств для медицинских организаций.



⁵ Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Информационное письмо от 17.05.2021 № 02И-636/21. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2021/5/18/1621340090.99359-1-146084.pdf>.

Поступила / Received 28.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.12.2021
Принята в печать / Accepted 18.12.2021

Список литературы / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
- Karner C., Cates C.J. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4(4):CD008989. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008989.pub2>.
- D'Urzo A.D., Cazzola M., Hanania N.A., Buhl R., Maleki-Yazdi M.R. New developments in optimizing bronchodilator treatment of COPD: a focus on glycopyrrolate/formoterol combination formulated by co-suspension delivery technology. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2805–2819. <https://doi.org/10.2147/COPD.S113306>.
- Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):101–108. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00102>.
- Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and Safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(2):130–137. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000450>.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018;28(2):224–233. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233>.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the-art review. *Пульмонология*. 2018;28(2):224–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233>.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):42–51. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000136>.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000136>.
- D'Urzo T., Donohue J.F., Price D., Miravittles M., Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with aclidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):519–532. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1081065>.
- Yu A.P., Guérin A., Ponce de Leon D., Ramakrishnan K., Wu E.Q., Mocarski M. et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ*. 2011;14(4):486–496. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.594123>.
- D'Urzo A.D., Rennard S.I., Kerwin E.M., Mergel V., Leselbaum A.R., Caracta C.F. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*. 2014;15(1):123. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0123-0>.
- Singh D., Jones P.W., Bateman E.D., Korn S., Serra C., Molins E. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-178>.
- Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T., Fabbri L.M., Rennard S., Feldman G.J. et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest*. 2017;151(2):340–357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>.
- Hanania N.A., Tashkin D.P., Kerwin E.M., Donohue J.F., Denenberg M., O'Donnell D.E. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2017;126:105–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.015>.
- Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
- Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T., Fowler-Taylor A., Maitra S., Thach C. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(9):1068–1079. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1048OC>.
- Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969–979. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136014>.
- Donohue J.F., Maleki-Yazdi M.R., Kilbride S., Mehta R., Kalberg C., Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1538–1546. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.001>.

18. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E., Kaelin T., Richard N., Crater G. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blind, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):472–486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70065-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70065-7).
19. Celli B., Crater G., Kilbride S., Mehta R., Tabberer M., Kalberg C.J., Church A. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981–991. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1579>.
20. Zheng J., Xu J.F., Jenkins M., Assam P.N., Wang L., Lipworth B.J. Glycopyrrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler for maintenance-naïve patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of the randomised PINNACLE trials. *Respir Res*. 2020;21(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1332-3>.
21. Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А. Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. *Пульмонология*. 2021;31(4):518–529. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>.
Orlova E.A., Dorfman I.P., Orlov M.A., Andreeva A.K., Abdullaev M.A. Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):518–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>.
22. Lavorini F., Corrigan C.J., Barnes P.J., Dekhuijzen P.R., Levy M.L., Pedersen S. et al. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med*. 2011;105(7):1099–1103. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.012>.
23. Myrdal P.B., Sheth P., Stein S.W. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):434–455. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0063-x>.
24. Stein S.W., Sheth P., Hodson P.D., Myrdal P.B. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):326–338. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0062-y>.
25. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V., Cinti C., Lodi M., Martucci P. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930–938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>.
26. Bjerner L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(4):346–352. <https://doi.org/10.1159/000363771>.
27. Small M., Anderson P., Vickers A., Kay S., Fermer S. Importance of inhaler-device satisfaction in asthma treatment: real-time observations of physician-observed compliance and clinical/patient-reported outcomes. *Adv Ther*. 2011;28(3):202–212. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0108-4>.
28. Joshi V., Lechuga-Ballesteros D., Flynn B., Vehringer R., Schultz R., Noga B. et al. Development of mono, dual and triple combination pMDIs without co-formulation effect. *Resp Drug Deliv Eur*. 2011;2(2):383–386.
29. Lechuga-Ballesteros D., Noga B., Vehringer R., Cummings R.H., Dwivedi S.K. Novel cosuspension metered-dose inhalers for the combination therapy of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1703–1718. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.133>.
30. Lechuga-Ballesteros D., Vehringer R., Dwivedi S.K. A new co-suspension MDI platform: scientific foundations of mono, dual and triple combination products. *Resp Drug Deliv Eur*. 2011;1(1):101–112.
31. Lechuga-Ballesteros D., Vehringer R., Joshi V., Noga B., Cummings R.H., Schultz R. et al. A New Formulation Platform for Metered Dose Inhaler Combination Products: Cosuspensions of Engineered Phospholipid Microparticles with Micronized Actives. In: *Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Sciences (AAPS)*. Washington, DC; 2011, pp. 23–27.
32. Taylor G., Warren S., Dwivedi S., Sommerville M., Mello L., Orevillo C. et al. Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur J Pharm Sci*. 2018;111:450–457. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.10.026>.
33. Vehringer R., Lechuga-Ballesteros D., Joshi V., Noga B., Dwivedi S.K. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers. *Langmuir*. 2012;28(42):15015–15023. <https://doi.org/10.1021/la302281n>.
34. Usmani O.S., Roche N., Jenkins M., Stjepanovic N., Mack P., De Backer W. Consistent Pulmonary Drug Delivery with Whole Lung Deposition Using the Aerosphere Inhaler: A Review of the Evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:113–124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S274846>.
35. Lipworth B.J., Collier D.J., Gon Y., Zhong N., Nishi K., Chen R. et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2969–2984. <https://doi.org/10.2147/COPD.S171835>.
36. Martinez F.J., Lipworth B.J., Rabe K.F., Collier D.J., Ferguson G.T., Sethi S. et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studies. *Respir Res*. 2020;21(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01388-y>.
37. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932–946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>.
38. Cohen J.S., Miles M.C., Donohue J.F., Ohar J.A. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:785–797. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54513>.
39. Dhungana S., Criner G.J. Spotlight on glycopyrronium/formoterol fumarate inhalation aerosol in the management of COPD: design, development, and place in therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2307–2312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S89482>.
40. Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005;2(1):111–124. <https://doi.org/10.1081/copd-200053377>.
41. Anzueto A., Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med*. 2018;131(6):608–622. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.018>.
42. Jones P.W., Gelhorn H., Wilson H., Benson V.S., Karlsson N., Menjoge S. et al. Socioeconomic Status as a Determinant of Health Status Treatment Response in COPD Trials. *Chron Obstr Pulm Dis*. 2017;4(2):150–158. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.4.2.2017.0132>.
43. Punekar Y.S., Sharma S., Pahwa A., Takyar J., Naya I., Jones P.W. Rescue medication use as a patient-reported outcome in COPD: a systematic review and regression analysis. *Respir Res*. 2017;18(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0566-1>.
44. Siddiqui M.K., Shukla P., Jenkins M., Ouwens M., Guranlioglu D., Darken P., Biswas M. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in comparison with other long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist fixed-dose combinations in COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619894502. <https://doi.org/10.1177/1753466619894502>.

Информация об авторах:

Орлова Екатерина Алексеевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; eorlova56@mail.ru

Дорфман Инна Петровна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; inna1977@inbox.ru

Орлов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; orlovdoc56@gmail.com

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович, аспирант кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; abdullaev-musalitdin@mail.ru

Information about authors:

Ekaterina A. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; eorlova56@mail.ru

Inna P. Dorfman, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; inna1977@inbox.ru

Mikhail A. Orlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Medical Rehabilitation Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; orlovdoc56@gmail.com

Musalitdin A. Abdullaev, Postgraduate Student of Pharmacology Department, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; abdullaev-musalitdin@mail.ru