

Двойная бронхолитическая комбинация умеклидиния/вилантерола в терапии ХОБЛ: вопросы эффективности и безопасности

Н.П. Княжеская[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Э.Х. Анаев, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

А.С. Белевский, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

М.А. Макарова, <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>, mma123@list.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, обычно прогрессирует и связано с воспалительным ответом легких на патогенные частицы или газы, причем основной причиной является курение табака. ХОБЛ приводит к ряду значимых системных эффектов, которые могут усугублять течение болезни. Важно, что ХОБЛ можно предупреждать и лечить. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) рассматривает ингаляционные бронхолитики длительного действия в качестве основы поддерживающей терапии. GOLD рекомендует применение как длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), так и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) у всех категорий больных, в т. ч. в качестве первой линии у лиц с выраженными симптомами и низким риском обострений. В рекомендациях GOLD 2020 г. отмечено, что пациенты с выраженными симптомами, без риска обострений нуждаются в максимальной бронходилатации. ДДАХ и ДДБА показаны для уменьшения выраженности и профилактики симптомов, что не исключает вероятность и профилактики обострений. Использование комбинированных бронхолитиков длительного действия позволяет уменьшать выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. Отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозина монофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, двойная бронходилатация, вилантерол/умеклидиний

Для цитирования: Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Макарова М.А. Двойная бронхолитическая комбинация умеклидиния/вилантерола в терапии ХОБЛ: вопросы эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2022;16(18):49–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-49-54>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Double broncholytic combination of umeclidinium/vilanterol in COPD therapy: issues of efficacy and safety

Nadezhda P. Knyazheskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>, kniajeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev, <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>, el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>, pulmobas@yandex.ru

Marina A. Makarova, <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>, mma123@list.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Inhaled bronchodilators are the basis of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilation can be reached in two different ways: by stimulation of β_2 -adrenoreceptors and inhibition of M3-cholinoreceptors. Combined long acting bronchodilators show additional effect on lung function and clinical outcomes of the disease. This article covers the issues of efficacy and safety of different combined bronchodilators. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by the limitation of air flow velocity, which is reversible incompletely. The restriction of air flow velocity is usually progressive and is associated with inflammatory response of the lungs to pathogenic particles or gases, with tobacco smoking being the main cause. COPD leads to a number of significant systemic effects that can worsen the course of the disease. It is important that COPD can be prevented and treated. The Global Strategy for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) considers long-acting inhaled bronchodilators as the basis for long-term maintenance therapy of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD recommends the use of both long-acting anticholinergic drugs (LAMA) and

long-acting β_2 -agonists (LABA) in all categories of patients, including as the first line in people with severe symptoms and low risk of exacerbations. bronchodilators reduce the severity of shortness of breath and other symptoms of the disease, and also increase exercise tolerance. The individual components have different application points: LAMA inhibit the effect of acetylcholine mainly on M1- and M3-muscarinic receptors, LABA stimulate β_2 -adrenergic receptors, increasing the content of intracellular cAMP and causing bronchodilation. Both classes of drugs potentiate each other's activity, increasing the relaxing effect on the smooth muscles of the bronchi

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease. LABA, long-acting β_2 -agonists LAMA, long-acting anticholinergic drugs, double bronhodilatation, vilanterol/umeclidinium

For citation: Knyazheskaya N.P., Anaev E.Kh., Belevskiy A.S., Makarova M.A. Double broncholytic combination of umeclidinium/vilanterol in COPD therapy: issues of efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-49-54>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире¹ [1–3]. По данным экспертов, от 250 до 380 млн людей во всем мире, а это около 4–15% населения, страдают ХОБЛ. Однако данные официальной статистики расходятся с оценочными данными экспертов, т. к. поздняя диагностика ХОБЛ является повсеместной [1]. Например, в России официально зарегистрировано около 2,4 млн (1,2%) пациентов с ХОБЛ, но эпидемиологическое исследование GARD, проведенное в 12 регионах РФ, показало, что распространенность ХОБЛ в общей популяции нашей страны составляет не менее 15,3% [1]. Несмотря на то что ХОБЛ третья по значимости причина смерти в мире [1–4], в настоящее время достигнут некоторый прогресс в лечении и профилактике этого заболевания. Согласно GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов, связанное в основном с табакокурением [5]. Патологический ответ может быть обусловлен и генетическими механизмами: дефицитом альфа-1-антитрипсина, изменениями генов микросомальной эпоксидной гидролазы, витамин D-связывающего белка, MMP12 и другими возможными генетическими факторами [6]. Снижение функции легких является одним из важнейших диагностических критериев этого заболевания, т. к. ХОБЛ протекает с поражением бронхов, в т. ч. и в дистальных отделах, а также паренхимы легких с формированием эмфиземы, что визуализируется при проведении компьютерной томографии [5, 6]. Заболевание имеет прогрессирующий характер с возможным исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [7, 8]. Чрезвычайно важно, что ХОБЛ является самостоятельным заболеванием и перестало быть собирательным. Из определения ХОБЛ исключено

частично обратимое ограничение воздушного потока, связанное с наличием бронхоэктазов, муковисцидоза, посттуберкулезного фиброза, бронхиальной астмы.

В связи с этим важно отметить, что правильная трактовка понятия ХОБЛ, применение единых диагностических критериев, стандартизация проводимых эпидемиологических и экономических исследований являются необходимыми условиями оценки истинного ущерба, наносимого этим заболеванием. Основной целью терапии ХОБЛ является достижение клинической стабильности с отсутствием или наименьшим количеством симптомов, а также низким риском обострений. Ситуация клинического контроля при ХОБЛ рассматривается как желательная и потенциально достижимая для большинства пациентов. Концепция контроля может быть полезна для динамической коррекции объема терапии при принятии решения о лечении ХОБЛ [9–12].

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных групп бронхолитиков для регулярной терапии больных ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты программы GOLD считают, что выбор между β_2 -агонистами, М-холиноблокаторами и теофиллином должен проводиться индивидуально, с учетом доступности этих лекарственных средств, индивидуальных особенностей ответа на лечение и риска побочных эффектов. В целом для лечения ХОБЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп (уровень доказательности А) [1–2].

Эксперты GOLD рекомендуют применять бронхолитики при любой тяжести течения ХОБЛ: при легком течении – бронхолитики короткого действия по потребности. Это или короткодействующие антихолинергики (КДАХ), или короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), или их комбинация. При умеренном и тяжелом течении ХОБЛ – постоянный прием бронхолитиков (одного или чаще нескольких) [1, 8].

Следует подчеркнуть, что возможности фармакологической терапии ХОБЛ постоянно расширяются. Выбор терапии должен быть индивидуальным и определяться тяжестью симптомов, риском обострений, побочными эффектами, сопутствующими заболеваниями, доступностью лекарства, а также предпочтением и способностью пациента использовать средства доставки препаратов. Важно помнить, что ингаляционная техника также должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* (2020 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

Итак, основной целью терапии ХОБЛ является достижение клинической стабильности с наименьшим количеством симптомов и низким риском обострений [13].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Важнейшей тактикой лечения ХОБЛ в настоящее время является двойная бронходилатационная терапия, т. к. длительно действующие бронходилататоры обеспечивают долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшают гиперинфляцию легких и одышку, повышают толерантность к физическим нагрузкам, улучшают качество жизни, а также снижают частоту обострений [14]. По мнению экспертов GOLD, применимы фиксированные комбинации ДДБА и ДДХБ. Комбинации ДДБА/ДДХБ следует рассматривать как препараты первой линии для большинства больных с симптоматическим течением ХОБЛ и практически для каждого нуждающегося в регулярной поддерживающей терапии [2]. Их назначение важно для пациентов независимо от клинического фенотипа, т. к. бронходилататоры работают через их прямое расслабляющее воздействие на гладкомышечные клетки дыхательных путей. Убедительно доказано взаимопотенцирующее действие β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов [15–19]. Важным шагом в упрощении лечения ХОБЛ и улучшении приверженности назначенной терапии является снижение частоты приема доз до минимума, необходимого для поддержания контроля заболевания [19]. Поэтому возможность применять одну дозу один раз в день является важной стратегией для улучшения приверженности к соблюдению лечебного режима [19–23].

Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА с продолжительностью действия 24 ч: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, вилантерол/умеклидиний (ВИ/УМЕК). Эти комбинации показали преимущество перед своими монокомпонентами и плацебо по влиянию на объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). При этом эксперты GOLD признают, что сочетание бронхолитиков с разным механизмом действия может повысить эффективность бронходилатации при равном или даже меньшем количестве побочных эффектов [21–23]. Предложено несколько объяснений преимущества такой комбинации. Во-первых, ее отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, а ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозина монофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, возможно, вследствие синергизма на внутриклеточном уровне [1]. Во-вторых, эффект такой комбинации не зависит от циркадной активности симпатической и парасимпатической систем [2]. В-третьих, назначение антихолинергических

препаратов позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию выработки ацетилхолина на фоне применения β_2 -агонистов [3]. В GOLD последнего пересмотра предпочтение отдается максимальной бронходилатации на всех этапах. Так, при неэффективности монотерапии и наличии персистирующих симптомов пациентам с ХОБЛ группы В рекомендуется двойная бронходилатирующая терапия в ДДАХ и ДДБА. Пациентам группы D при неэффективности стартовой терапии ДДАХ/ДДБА при выраженной одышке и риске обострений назначают ИГКС в комбинации с ДДБА (двойная комбинация) или с ДДАХ и ДДБА (тройная комбинация) [24].

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПАРАТА ВИЛАНТЕРОЛ/УМЕКЛИДИНИУМ

Обе входящие в состав препарата молекулы – умеклидиния бромид и вилантерол обладают 24-часовым действием. Умеклидиний – антихолинергический препарат с высоким сродством к М3-мускариновым рецепторам. $C_{\max}$ (время достижения максимальной плазменной концентрации) при первом введении составляет 5–15 мин, при повторном – 5–7 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного умеклидиния в среднем составляет 13% с учетом незначительного всасывания вещества в полости рта. Связывание умеклидиния с белками плазмы крови человека *in vitro* в среднем составляет 89%, время полувыведения препарата – 27 ч. Эти свойства умеклидиния обеспечивают достаточно быструю и непрерывную 24-часовую бронходилатацию. Вилантерол, вторая молекула, входящая в состав препарата, относится к классу ДДБА 24-часового действия. Вилантерол обладает высокой селективностью к β_2 -адренорецепторам. По данным исследований, его селективность выше, чем у сальбутамола, формотерола, индакатерола, и сходна с салметеролом [25–27]. В исследованиях показано, что после ингаляции вилантерола средняя $C_{\max}$ достигалась через 5–15 мин, абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола составляла около 27%. *In vitro* связывание с белками плазмы крови человека в среднем составляет 94% [26]. В клинических исследованиях применение вилантерола в дозе 25 мкг у пациентов с ХОБЛ в первый день приема уже через 6 мин увеличивало ОФВ₁ на > 100 мл от исходного [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИЛАНТЕРОЛА/УМЕКЛИДИНИЯ

Максимально быстрое уменьшение выраженности симптомов и предупреждение риска обострений являются основными целями лечения пациентов с ХОБЛ в условиях реальной клинической практики. Чтобы оценить эффективность двойного бронхолитика (ВИ/УМЕК) был проведен ряд важных клинических исследований. Так, например, оценивали влияние комбинации ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг и в дозе 25/125 мкг на показатели спирометрии, а также тяжесть одышки, качество жизни, частоту применения препаратов для купирования симптомов и частоту обострений. В качестве препаратов

сравнения были отдельные компоненты препарата ВИ/УМЕК, плацебо, а также тиотропия бромид в дозе 18 мкг. Было продемонстрировано, что высокая доза ВИ/УМЕК (25/125 мкг) не обладает существенным преимуществом перед дозой 25/62,5 мкг. Поэтому во всех странах мира применяют только одну дозировку 25/62,5 мкг (доставленная доза 22/55 мкг) [22, 29, 30]. Основным показателем для оценки эффективности препаратов для ХОБЛ является ОФВ₁. При этом для препаратов, обладающих 24-часовым действием, важно получить данные по сохранению улучшения ОФВ₁ через 15 мин, 45 мин и 23 ч после ингаляции. При исследовании влияния комбинации ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг на функцию легких у пациентов с ХОБЛ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длительностью 24 нед. [29]. Эффективность ВИ/УМЕК сравнивалась с монотерапией каждым компонентом препарата и с плацебо. В исследование были включены 1 532 пациента. Увеличение ОФВ₁ через 15 мин в первый день составило 112 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$) и превышало минимальное клинически значимое изменение ОФВ₁, которое ощущается пациентами (100 мл). Максимальное (пиковое) изменение ОФВ₁ в течение первых 6 ч после ингаляции ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг составляло 273 мл в сравнении с исходным значением. Улучшение конечного ОФВ₁ на 169-й день исследования составило 167 мл в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). ВИ/УМЕК 125/25 мкг в сравнении с плацебо продемонстрировали уменьшение индекса одышки mMRC (1,0 единицы; $p < 0,001$) и использования бронхолитиков короткого действия (-0,9 ингаляции в сутки, $p < 0,001$), а также улучшение качества жизни по данным опросника Святого Георгия (St. Georges Respiratory Questionnaire, SGRQ) (-3,60 единицы). В ходе исследования сделаны выводы, что прием ВИ/УМЕК 25/62,5 мкг один раз в день хорошо переносился и обеспечивал большее улучшение функции легких, качества жизни, уменьшение одышки по сравнению с монотерапией компонентами препарата и плацебо в течение 24 нед. Частота нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, а также частота клинически значимых изменений показателей сердечно-сосудистой системы не различались между группами активной терапии и плацебо [29].

В объединенном *post-hoc*-анализе трех 24-недельных рандомизированных исследований по сравнению ВИ/УМЕК с его отдельными компонентами и тиотропиумом (ТИО) была выделена субпопуляция пациентов, не получавших поддерживающей терапии перед началом участия в данных исследованиях. В данную подгруппу вошли 533 пациента с ХОБЛ, при этом ТИО был назначен 258 пациентам, а комбинация ВИ/УМЕК – 275 пациентам. Получены данные, что улучшение функции легких при применении ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг по сравнению с его монокомпонентами оказалось более выражено у пациентов, ранее не получавших базисной терапии [22].

В сравнительном исследовании M.R. Maleki-Yazdi, включавшем 905 пациентов с ХОБЛ, сравнивалась эффективность и безопасность комбинации ВИ/УМЕК в дозе

25/62,5 мкг и монотерапии 18 мкг ТИО [31]. Исследование длилось 24 нед., в него были включены пациенты со среднетяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Первичной конечной точкой исследования было значение ОФВ₁ в 169-й день исследования. Разница между группами ВИ/УМЕК и ТИО составила 0,112 л ($p < 0,001$), что представляло собой клинически значимое изменение. Среднее время развития бронхолитического эффекта, определяемое как увеличение ОФВ₁ на 100 мл и более, было меньшим в группе ВИ/УМЕК (19 мин в сравнении с 31 мин в группе ТИО). Кроме того, ВИ/УМЕК более значимо улучшили качество жизни и уменьшили потребность в использовании спасательных лекарств по сравнению с ТИО. Частота нежелательных явлений была одинаковой в группах лечения [31].

В прямом сравнении двух однократных ежедневных двойных комбинаций с фиксированной дозой ВИ/УМЕК и олодатерола/тиотропия у пациентов с ХОБЛ изменение конечного ОФВ₁ оценивали через 4 и 8 нед. терапии. Кривая изменения конечного ОФВ₁ относительно исходных значений выходила на плато на 4-й нед. каждого периода исследования. Между тем более выраженной разница была к концу 8-й нед. В общей популяции ($n = 236$) прирост конечного ОФВ₁ на фоне терапии препаратом ВИ/УМЕК увеличился на 52 мл, а в группе наивных пациентов ($n = 148$) – на 57 мл по сравнению с группой олодатерола/тиотропия. Оба препарата были сопоставимы по безопасности [32].

Известно, что обострения ХОБЛ и быстрое снижение функции легких являются маркерами плохого долгосрочного прогноза [33–35]. В то же время пациенты со стабильным или улучшенным состоянием здоровья в течение 1 года (ECLIPSE) имели более низкую вероятность обострения, госпитализации или смерти в течение 2-летнего наблюдения [36].

Долгосрочный прогноз при ХОБЛ определяется такими показателями, как функция легких, статус здоровья и частота обострений заболевания. На основании этого был предложен новый комплексный параметр для оценки эффективности терапии ХОБЛ – клинически значимое ухудшение (КЗУ). Под КЗУ понимают выявление у пациента любого из следующих критериев ухудшения течения заболевания:

- 1) снижение конечного ОФВ₁ ≥ 100 мл от исходного значения;
- 2) ухудшение качества жизни, определяемое как увеличение суммы баллов SGRQ ≥ 4 от исходного значения;
- 3) развитие среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ на фоне терапии. Обострением считали резкое нарастание симптомов ХОБЛ, потребовавшее применения пероральных глюкокортикостероидов, антибиотиков, лечения в отделении неотложной помощи или госпитализации [37–39].

Цель ретроспективного анализа двух исследований, проведенного D. Singh [40], состояла в том, чтобы определить, увеличивает ли фиксированная комбинация ВИ/УМЕК время до развития КЗУ у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо или монокомпонентными бронходилататорами длительного действия. Общая популяция включала

1 532 пациента в исследовании А [22] и 905 пациентов в исследовании В [31]. Демографические признаки и исходные показатели течения ХОБЛ не имели достоверных различий между всеми группами сравнения. В исследовании А ВИ/УМЕК уменьшали на 63% риск развития первого ухудшения, определявшегося как появление любого из компонентов КЗУ в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), на 33% в сравнении с вилантеролом ($p < 0,001$) и на 20% относительно умеклидиниума бромидом ($p < 0,05$). В сравнительном исследовании с ТИО (исследование В) частота наступления КЗУ составила 41% в группе ВИ/УМЕК и 59% в группе ТИО [40]. Терапия ВИ/УМЕК уменьшала риск развития КЗУ в сравнении с ТИО на 43% ($p < 0,001$). При этом было отмечено достоверное снижение риска КЗУ по всем трем параметрам ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОБЛ, которая характеризуется высоким уровнем инвалидизации, смертности, снижением продолжительности жизни, является социально значимым заболеванием.

Успех терапии зависит от внедрения социальных программ по обеспечению пациентов с ХОБЛ любой тяжести базисными эффективными препаратами.

Согласно клиническим рекомендациям GOLD, больным с выраженными симптомами ХОБЛ следует назначать двойную комбинацию бронхолитиков ДДАХ/ДДБА с целью купирования симптомов и профилактики обострений. Проведенные клинические исследования ВИ/УМЕК в дозе 25/62,5 мкг демонстрируют его эффективность и хороший профиль безопасности. Его регулярное применение пациентами с ХОБЛ значительно уменьшает симптомы заболевания и увеличивает показатели функции дыхания в сравнении как с монокомпонентами препарата, так и с широко применяемым бронхолитиком тиотропия бромид. При этом установлено более выраженное влияние комбинации ВИ/УМЕК по сравнению с ТИО на функцию дыхания у пациентов, ранее не получавших базисной поддерживающей терапии.



Поступила / Received 08.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2022

Принята в печать / Accepted 05.03.2022

Список литературы / References

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13–20. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>.
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
4. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., Mathers C.D., Hansell A.L., Held L.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397–412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>.
5. Shin S., Bai L., Burnett R.T., Kwong J.C., Hystad P., van Donkelaar A. et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9):1138–1148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1744OC>.
6. Wang H.H., Cheng S.L. From Biomarkers to Novel Therapeutic Approaches in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomedicines*. 2021;9(11):1638. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111638>.
7. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A.L., Di Stefano A., Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497–515. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>.
8. Yang W., Li F., Li C., Meng J., Wang Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:327–3228. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338359>.
9. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S., Carr J.J., Enright P.L., Hoffman E.A. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217–227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808836>.
10. Agusti A., MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):687–690. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202772>.
11. Soler-Cataluña J.J., Alcázar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1397–1405. <https://doi.org/10.2147/COPD.S71370>.
12. Soler-Cataluña J.J., Marzo M., Catalán P., Miralles C., Alcázar B., Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3719–3731. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178149>.
13. Miravittles M., Alcázar B., Soler-Cataluña J.J. The concept of control in chronic obstructive pulmonary disease: Development of the criteria and validation for use in clinical practice. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):135–141. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-135-141>.
14. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Куделя Л.М., Кондрашова Н.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф. и др. Вопросы тройной терапии в лечении хронической обструктивной болезни легких. Комментарии к алгоритму. Резолюция Совета экспертов от 13.06.18 (Владивосток). *Пульмонология*. 2019;29(3):365–374. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
15. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kudelya L.M., Kondrashova N.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F. et al. Issues of triple therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Comments to the algorithm. A resolution of expert panel, June 13, 2018, Vladivostok. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):365–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-365-374>.
16. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015;3(3):24–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25402705>.
17. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation is a new paradigm of long-term therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2015;3(3):24–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25402705>.
18. 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>.
19. Kruse A.C., Li J., Hu J., Kobilka B.K., Wess J. Novel insights into M3 muscarinic acetylcholine receptor physiology and structure. *J Mol Neurosci*. 2014;53(3):316–323. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0127-0>.
20. Miravittles M., Baek S., Vithlani V., Lad R. Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting β_2 -Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(3):198–215. <https://doi.org/10.4046/trd.2018.0040>.
21. Maqsood U., Ho T.N., Palmer K., Eccles F.J., Munavvar M., Wang R. et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012930. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012930.pub2>.
22. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.646>.
23. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H., Halayko A.J., Zaagsma J., Gosens R. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):145–155. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.07.003>.
24. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.03.003>.

22. 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-randomized, 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)
23. Larsson K., Ekberg-Jansson A., Stridsman C., Hanno M., Vanfleteren L.E.G.W. Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:909–918. <https://doi.org/10.2147/copd.s300299>
24. Колонтарева Ю.М., Барабанова Е.Н. Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ. *Лечащий врач.* 2016;(12):85–90. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436631?ysclid=l8yig7ycpy801948698>. Kolontareva Yu.M., Barabanova E.N. Combined bronchial spasmolytics in COPD therapy. *Lechaschi Vrach.* 2016;(12):85–90. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436631?ysclid=l8yig7ycpy801948698>
25. Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J., Biggadike K., Box P.C., Butchers P.R. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem.* 2010;53(11):4522–4530. <https://doi.org/10.1021/jm100326d>
26. Burkes R.M., Panos R.J. Ultra Long-Acting β -Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:589–602. <https://doi.org/10.2147/jep.s259328>
27. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W., Shim J.J., Crim C., Sanford L. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β 2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012;142(1):119–127. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2231>
28. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1201–1208. <https://doi.org/10.2147/ddts.s39449>
29. 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>
30. 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>
31. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N., Zvarich M., Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med.* 2014;108(12):1752–1760. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.002>
32. 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>
33. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
34. Makris D., Moschandreas J., Damianaki A., Ntaoukakis E., Siafakas N.M., Milic Emili J., Tzanakis N. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007;101(6):1305–1312.
35. Kerkhof M., Voorham J., Dorinsky P., Cabrera C., Darken P., Kocks J.W.H. et al. The Long-Term Burden of COPD Exacerbations During Maintenance Therapy and Lung Function Decline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1909–1918. <https://doi.org/10.2147/copd.s253812>
36. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O., Crim C., Dawber F., Edwards L. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869–873. <https://doi.org/10.1183/09031936.00111707>
37. Jones P.W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD.* 2005;2(1):75–79. <https://doi.org/10.1081/copd-200050513>
38. Donohue J.F. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2(1):111–124. <https://doi.org/10.1081/copd-200053377>
39. Westwood M., Bourbeau J., Jones P.W., Cerulli A., Capkun-Niggli G., Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2011;12(1):40. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-40>
40. Singh D., Maleki-Yazdi M.R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W.A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1413–1424. <https://doi.org/10.2147/copd.s101612>

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; knajjeskaia@mail.ru

Анаев Эльдар Хусевиич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; el_anaev@hotmail.com

Белевский Андрей Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pulmobas@yandex.ru

Макарова Марина Алексеевна, доцент кафедры пульмонологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [mma123@list.ru](mailto:mmma123@list.ru)

Information about the authors:

Nadezhda P. Knyazheskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; knajjeskaia@mail.ru

Eldar Kh. Anaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; el_anaev@hotmail.com

Andrey S. Belevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pulmobas@yandex.ru

Marina A. Makarova, Associate Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [mma123@list.ru](mailto:mmma123@list.ru)