

# Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

**Н.В. Трушенко**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

**Б.Б. Лавгинова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

**Г.С. Нуралиева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

**С.Н. Авдеев**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, обусловленное хроническим воспалением в ответ на воздействие вредных частиц и газов. Обострения ХОБЛ приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности, поэтому снижение этих рисков является основной задачей лечения пациентов с ХОБЛ. В основе терапии ХОБЛ лежит назначение длительнодействующих бронходилататоров, а у ряда пациентов патогенетически обоснованным и эффективным является использование противовоспалительных препаратов – ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). ИГКС используются при ХОБЛ в сочетании с длительнодействующими бета2-агонистами (ДДБА) или в составе тройной терапии – ИГКС/ДДБА/ДДАХ. Назначение тройной терапии зависит от анамнеза обострений, выраженности симптомов ХОБЛ, уровня эозинофилии периферической крови, риска инфекционных осложнений, а также наличия сопутствующего диагноза бронхиальной астмы. Тройная терапия обладает преимуществом в отношении улучшения показателей легочной функции, симптомов болезни и снижения частоты обострений, а также более значимого снижения летальности по сравнению с другими вариантами ингаляционной терапии у больных ХОБЛ; показано существенное преимущество данной терапии у пациентов с эозинофильной ХОБЛ. На текущий момент для лечения ХОБЛ в нашей стране доступны три комбинированных ингаляционных препарата, содержащих ИГКС/ДДБА/ДДАХ. В настоящем обзоре приведены основные сведения по клинической эффективности и профилю безопасности одного из них – будесонида/гликопиррония бромида/формотерола (БУД/ГЛИ/ФОРМ) у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилия, комбинированные ингаляционные средства, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительнодействующие бета2-агонисты, длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов

**Для цитирования:** Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Нуралиева ГС, Авдеев СН. Клиническая эффективность тройной комбинации будесонида/гликопиррония бромида/формотерола в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2023;17(20):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

**Natalia V. Trushenko**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

**Baina B. Lavginova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

**Galiya S. Nuralieva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

**Sergey N. Avdeev**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg\_avdeev@list.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic condition characterized by persistent airflow limitation, caused by chronic inflammation in response to exposure to inhaled damaging particles or gases. Exacerbations of COPD lead to the progression of symptoms, worsening lung function, reduced physical tolerance, and, as a result, contribute to an increase mortality. Therefore, the prevention of exacerbations is a primary objective in the management of COPD. The foundation of COPD therapy involves prescribing long-acting bronchodilators, and for some patients, the use of anti-inflammatory agents, such as inhaled corticosteroids (ICS). ICS are used in combination with long-acting beta2-agonists (LABA) or as part of triple therapy (ICS/LABA/LAMA). The choice of triple therapy depends on the patient's exacerbation history, severity of symptom, level of peripheral blood eosinophilia, risk of infectious complications, and the presence of a concomitant diagnosis of bronchial asthma. Triple therapy offers advantages in terms of improving lung function, disease symptoms, reducing exacerbation frequency, and significantly decreasing mortality compared to other inhaled therapy options for COPD. A significant advantage of this therapy has been shown in patients with eosinophilic COPD. Currently, three combined inhalation medications containing ICS/LABA/LAMA are available for COPD treatment in our country. This review provides basic information on the clinical efficacy and safety profile of one of them, budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol, in patients with various COPD phenotypes.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, combination inhaler, inhaled corticosteroids, long-acting beta-agonists, long-acting anticholinergics

**For citation:** Trushenko NV, Lavginova BB, Nuralieva GS, Avdeev SN. Clinical efficacy of a triple combination of budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-382>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 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.

ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях. У ряда пациентов, особенно при обострении, может наблюдаться увеличение числа эозинофилов<sup>1</sup>.

На сегодняшний день при ХОБЛ отечественные и международные эксперты поддерживают назначение ингаляционных препаратов с противовоспалительным действием – ИГКС в составе двойных (ИГКС/ДДБА) или тройных комбинаций (ИГКС/ДДБА/ДДАХ), но по определенным показаниям<sup>2</sup> [1].

В настоящее время эксперты РРО рекомендуют непрерывное наблюдение за пациентами с ХОБЛ для своевременного принятия решения о назначении, отмене ИГКС в зависимости от частоты и тяжести обострений, эозинофилии крови, выраженности симптомов, риска нежелательных явлений (рис. 1) [2].

В рекомендациях GOLD подчеркивается, что тройная терапия обладает преимуществом в отношении улучшения показателей легочной функции, симптомов болезни и снижения частоты обострений, а также имеет более значимое снижение летальности по сравнению с другими вариантами ингаляционной терапии у больных ХОБЛ<sup>3</sup>.

На сегодняшний день в качестве показаний для назначения тройной терапии эксперты рассматривают [2]:

- ≥ 1 среднетяжелое (или тяжелое) обострение за предшествующие 12 мес., по поводу которого назначалась антибактериальная и/или терапия системными ГКС;
- выраженная клиническая симптоматика, несмотря на регулярную терапию ДДБА/ДДАХ (пробное назначение сроком на 3 мес.);
- эозинофилия крови ≥ 300 кл/мкл вне зависимости от анамнеза обострений;
- сопутствующий диагноз «БА».

Эксперты также подчеркивают преимущество использования ДДАХ/ДДБА/ИГКС в одном ингаляторе перед использованием нескольких устройств доставки в отношении улучшения статуса здоровья<sup>4</sup>. Использование фиксированных комбинаций позволяет улучшить приверженность пациентов терапии приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, приводит к улучшению эффективности терапии [3].

<sup>1</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

<sup>2</sup> Ibid..

<sup>3</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

<sup>4</sup> Ibid.

● **Рисунок 1.** Российское респираторное общество. Экспертный консенсус

● **Figure 1.** The Russian Respiratory Society. Expert consensus

### Любое из:

- Обострения (как минимум **одно** при котором потребовалось применение СГКС/АБТ за последние 12 мес.)
- Выраженные **симптомы**, несмотря на прием ДДБА/ДДАХП
- Эозинофилия крови > **300 кл/мкл**
- Сочетание с **БА** (в этом случае ИГКС в дальнейшем не должны отменяться)

Эскалация

Дезэскалация

+ ИГКС

- ИГКС

- Эозинофилия крови <300 кл/мкл
- и одно из:**
- отсутствие улучшения симптоматики через 3 мес. (при назначении по поводу выраженных симптомов на фоне ДДБА/ДДАХП)
- НЯ ИГКС (повторные пневмонии, микобактериозы и др.)

Кроме того, существует и патофизиологическое обоснование синергии ДДБА, ДДАХ и ИГКС: ИГКС препятствуют развитию резистентности рецепторов к ДДБА, а ДДБА и ДДАХ, в свою очередь, облегчают проникновение ИГКС в дистальные отделы дыхательных путей; показано также дополнительное антире моделирующее действие на эпителий и гладкую мускулатуру дыхательных путей [2, 4].

На текущий момент для лечения ХОБЛ в нашей стране доступны три комбинированных ингаляционных препарата, содержащих ИГКС/ДДБА/ДДАХ, – БУД/ГЛИ/ФОРМ, беклометазона дипропионат/ГЛИ/ФОРМ и вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фуруат. В настоящем обзоре приведены основные сведения по клинической эффективности БУД/ГЛИ/ФОРМ у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ и его профилю безопасности.

### ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Ключевое значение в обосновании использования тройной терапии у пациентов с ХОБЛ сыграло мультицентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование 3-й фазы KRONOS, охватившее 215 центров из четырех стран ( $n = 1902$ ). Критериями включения в указанное исследование было наличие у пациента подтвержденной ХОБЛ с выраженными симптомами ( $\text{CAT} \geq 10$  баллов) на протяжении не менее 6 нед., несмотря на проводимую терапию ДДБА/ДДАХ. Важно отметить, что наличие в анамнезе обострений не было критерием отбора пациентов в данное исследование (у 74% пациентов, вошедших в исследование, не было ни одного обострения за прошедший год), а сопутствующий диагноз «БА» был критерием невключения.

Спустя 24 нед. от начала терапии у пациентов с ХОБЛ, получавших БУД/ГЛИ/ФОРМ, был выявлен более значимый прирост  $\text{ОФВ}_1$ , чем у пациентов, получавших двойные

комбинации (22 мл (95% ДИ 4–39),  $p = 0,0139$ , по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 74 мл (95% ДИ 52–95),  $p < 0,0001$ , по сравнению с БУД/ФОРМ) (рис. 2). При этом достоверно большее влияние на  $\text{ОФВ}_1$  тройная комбинация оказывала у пациентов с эозинофилией более 250 кл/мкл [5].

По результатам исследования KRONOS терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ приводила к достоверному уменьшению одышки и улучшению функционального статуса пациентов согласно вопроснику TDI по сравнению с БУД/ФОРМ в ДПИ, однако различий по данному показателю с терапией ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ в ДАИ получено не было. В то же время при оценке динамики клинических симптомов по шкале RS-total score и качества жизни по вопроснику SGRQ было подтверждено преимущество тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с терапией ГЛИ/ФОРМ [5].

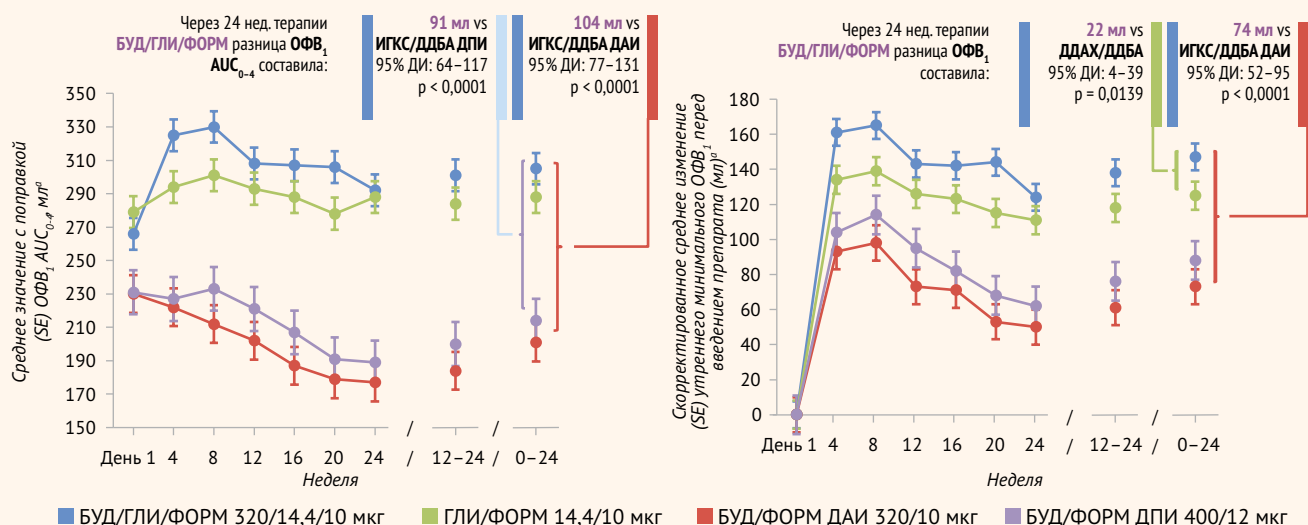
Результаты исследования KRONOS подтвердили также преимущество тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ (в дозировке по будесониду 320 и 160 мг дважды в день) в отношении качества жизни у пациентов с ХОБЛ по вопроснику SGRQ по сравнению с двойными комбинациями ( $p \leq 0,0017$ ). Наибольшее улучшение качества жизни было зафиксировано в группе пациентов, получавших БУД/ГЛИ/ФОРМ: –6,5 балла по SGRQ на 24-й нед. терапии, которое сохранялось и на 52-й нед. лечения: –6,4 балла [5].

Кроме того, терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ в различных дозировках по будесониду продемонстрировала более значимый эффект на симптоматику ХОБЛ (одышку по шкале TDI) по сравнению с комбинациями ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ ( $p \leq 0,0005$ ). При этом преимущество БУД/ГЛИ/ФОРМ в отношении данного показателя сохранялось и на 52-й нед. терапии ( $p \leq 0,0008$ ) [5].

При использовании другого инструмента для оценки симптомов ХОБЛ – Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS™: COPD) также были получены достоверные

● **Рисунок 2.** Улучшение  $\text{ОФВ}_1$  при применении комбинации будесонид / гликопирроний / формотерол [5]

● **Figure 2.** Improvement in  $\text{FEV}_1$  values with budesonide/glycopyrronium / formoterol combination [5]



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. \*Выборка mITT. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, AUC – area under the curve – площадь под кривой.

отличия в пользу тройной комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ ( $p < 0,0001$ ) [5].

Клиническая эффективность комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ была подтверждена и в исследовании ETHOS, в которое вошли 8 509 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания (CAT  $\geq 10$  баллов) и наличием обострений за предыдущие 12 мес. ( $\geq 2$  обострений средней тяжести или  $\geq 1$  тяжелого обострения), несмотря на проводимую терапию двойными комбинациями [6]. Согласно полученным результатам в группе пациентов, принимавших БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/18/9,6 мг дважды в день), достоверно снижалась частота дополнительного использования КДБД по потребности: -1,2 ингаляции в день спустя 24 нед. и -1,1 ингаляции в день спустя 52 нед. терапии. Уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи в этой группе было достоверно меньше, чем в группе ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ (для всех  $p \leq 0,0127$ ) [6].

В ходе исследования Y. Ishiura et al. было показано, что емкость вдоха после применения тройной терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ была достоверно выше, чем на фоне использования БУД/ФОРМ ( $p < 0,02$ ), что подтверждает значимое влияние указанной тройной комбинации на гиперинфляцию легких [7].

### ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В клинических руководствах подчеркивается, что обострения являются неотъемлемой частью ХОБЛ и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз заболевания. При этом основной ожидаемый эффект от назначения ИГКС пациентам с ХОБЛ является снижение риска обострений [1]. Согласно рекомендациям GOLD тройная терапия показана пациентам с ХОБЛ с анамнезом  $\geq 2$  среднетяжелых обострений и/или  $\geq 1$  тяжелого обострения за последние 12 мес.<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

В рамках исследования KRONOS было показано, что на фоне терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ частота среднетяжелых и тяжелых обострений в год была достоверно меньше, чем при использовании ГЛИ/ФОРМ (0,46 vs 0,95,  $p < 0,0001$ ), но достоверно не отличалась от группы терапии БУД/ФОРМ (0,56 vs 0,55,  $p = 0,2792$ ). При оценке продолжительности периода до развития первого среднетяжелого/тяжелого обострения ХОБЛ было показано, что риск развития обострений был достоверно меньше в группе БУД/ГЛИ/ФОРМ по сравнению с группой ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,593,  $p = 0,0001$ ) и группой БУД/ФОРМ (ОШ 0,747,  $p = 0,0281$ ) (рис. 3).

При дополнительном анализе с учетом эозинофилии крови было показано, что достоверные различия между группой БУД/ГЛИ/ФОРМ и ГЛИ/ФОРМ определялись у пациентов с уровнем эозинофилии более 75–100 кл/мкл [5].

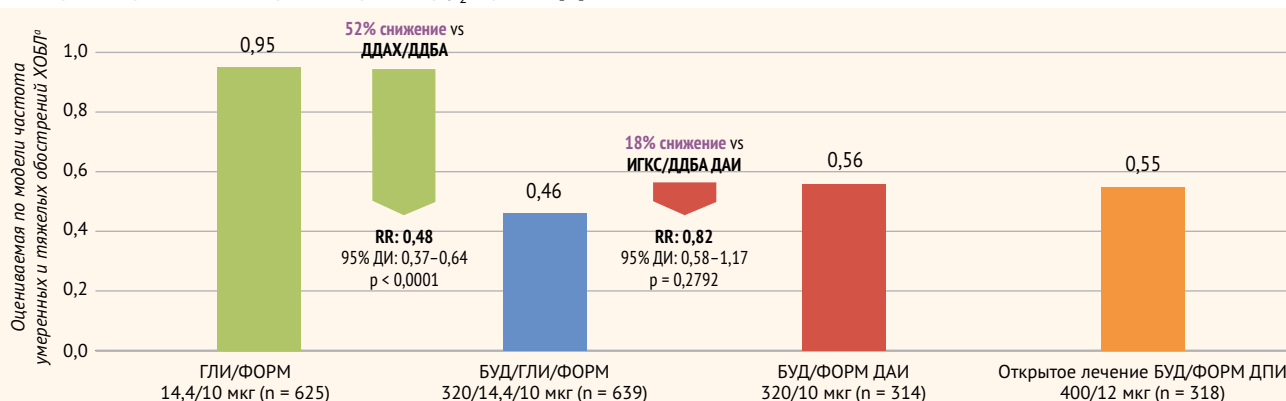
Согласно данным K.F. Rabe et al., частота обострений ХОБЛ при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ была достоверно ниже, причем как при использовании дозы 320 мг будесонида (ОШ 0,76 (95% ДИ 0,69–0,83),  $p < 0,001$ , по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 0,87 (95% ДИ 0,79 – 0,95),  $p = 0,003$ , по сравнению с БУД/ФОРМ), так и при использовании 160 мг будесонида (ОШ 0,75 (95% ДИ 0,69–0,83),  $p < 0,001$ , по сравнению с ГЛИ/ФОРМ, и 0,86 (95% ДИ 0,79–0,95),  $p = 0,002$ , по сравнению с БУД/ФОРМ) (рис. 4) [8].

Важно отметить, что БУД/ГЛИ/ФОРМ оказывает значимое влияние на частоту обострений и другие клинические симптомы. Качество жизни пациентов с ХОБЛ не зависело от того, принимал ли до назначения данной терапии пациент ИГКС или нет [9].

По данным F.J. Martinez et al., риск летального исхода от любых причин при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ был на 49% ниже, чем в группе ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,54 95% ДИ (0,34–0,87)), и на 28% ниже, чем в группе БУД/ФОРМ (ОШ 0,78 95% ДИ (0,47–1,3)) [6]. Важно отметить, что при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ с меньшей дозой будесонида (160 мг дважды в день) при сравнении с двойными комбинациями отличий получено не было (рис. 5) [10].

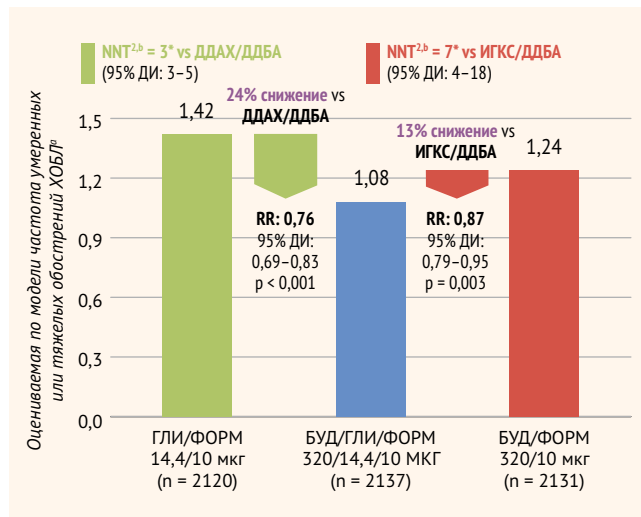
● **Рисунок 3.** Снижение частоты умеренных и тяжелых обострений: терапия будесонид / гликопирроний / формотерол vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист [5]

● **Figure 3.** Reduction in the frequency of moderate and severe exacerbations: budesonide / glycopyrronium / formoterol therapy vs long-acting anticholinergic / long-acting  $\beta_2$ -agonist [5]



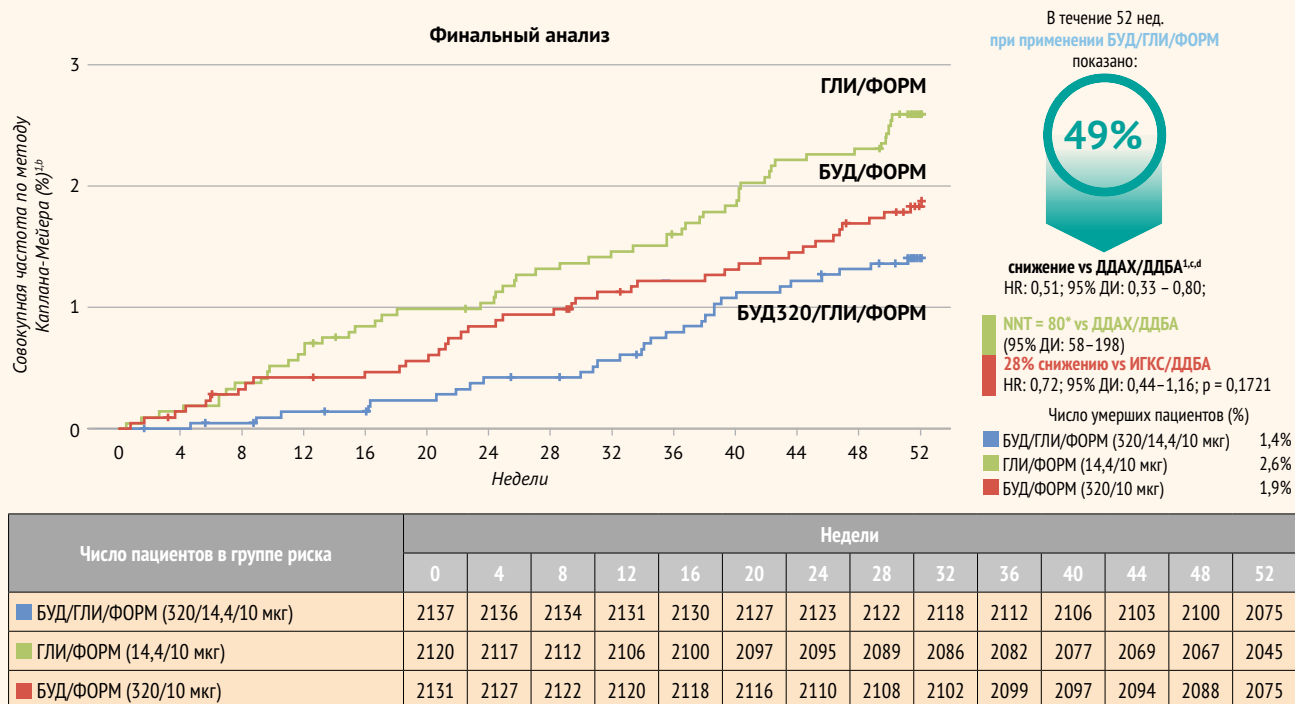
Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. \*Выборка mITT; \*Время – первое умеренное или тяжелое обострение ХОБЛ являлось конечной точкой. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, HR – hazard ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

- **Рисунок 4.** Снижение частоты обострений при терапии будесонид / гликопирроний / формотерол по сравнению с двухкомпонентной терапией [8]
- **Figure 4.** Reduction in exacerbation frequency with budesonide / glycopyrronium / formoterol vs dual therapy [8]



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. \*Выборка mITT; \* Соответствует числу пациентов, которые должны получить в течение 1 года терапию БУД/ГЛИ/ФОРМ для предотвращения 1 дополнительного умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ vs двухкомпонентная терапия. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, RR – rate ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

- **Рисунок 5.** Снижение риска смертности при терапии будесонид / гликопирроний / формотерол vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист (адапт. из [10])
- **Figure 5.** Reduction in mortality risk with budesonide / glycopyrronium/formoterol vs long-acting anticholinergic / long-acting  $\beta_2$ -agonist (adapted from [10])



Примечание: все препараты применяли 2 р/сут. \*Р – значение для данной конечной точки считается значением без поправок, т.к. результаты по частоте тяжелых обострений находятся выше в иерархии оценки; \* Выборка ITT; \* Показаны результаты с включением данных по 354 пациентам, у кого не было данных о витальном статусе на момент завершения исследования; \* Включает явления во время лечения и без лечения. БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ДИ – доверительный интервал, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT (modified intent-to-treat) – модифицированная выборка ITT, HR – hazard ratio – отношение рисков, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.



Post-hoc-анализ результатов исследования ETNOS подтвердил большую эффективность БУД/ГЛИ/ФОРМ среди пациентов с эозинофилией. Так, при уровне эозинофилов  $\geq 300$  кл/мкл частота обострений на фоне данной терапии снижалась на 57%, а при числе эозинофилов от 100 до 300 клеток/мкл – на 22%. Кроме того, в группе пациентов с эозинофилией  $\geq 300$  кл/мкл отмечалось более значимое уменьшение клинических симптомов, уменьшение потребности в КДБД и улучшение качества жизни на фоне БУД/ГЛИ/ФОРМ, хотя преимущества сохранялись и в группе с числом эозинофилов более 100, но менее 300 кл/мкл (рис. 6) [19].

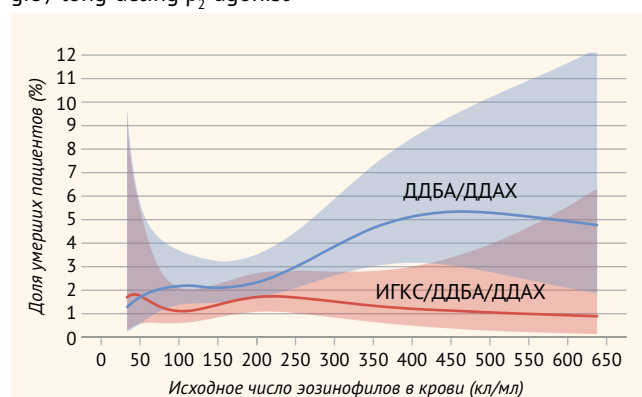
В post-hoc-анализе другого исследования – KRONOS было показано, что среди пациентов с числом эозинофилов менее 300 кл/мкл и отрицательным бронходилатационным тестом по спирометрии БУД/ГЛИ/ФОРМ оказывал достоверно большее воздействие на ОФВ<sub>1</sub>, чем БУД/ФОРМ (69 мл (95% ДИ 39–99),  $p < 0,0001$ ), но при сравнении с ГЛИ/ФОРМ достоверных отличий не было выявлено. Не менее важным результатом было и то, что среди этой выборки пациентов терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ достоверно снижала риск обострений по сравнению с терапией ГЛИ/ФОРМ (ОШ 0,53 (95% ДИ 0,37–0,76),  $p = 0,0005$ ) [20].

Однако, например, в работе K.F. Rabe et al. комбинация БУД/ГЛИ/ФОРМ достоверно снижала частоту обострений по сравнению с комбинациями ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ независимо от уровня эозинофилов (более или менее 150 кл/мкл) [8].

Перекрест БА-ХОБЛ рассматривают как один из фенотипов ХОБЛ, который характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и при этом сочетает в себе черты как БА, так и ХОБЛ (эозинофилия, положительный ответ на пробу с сальбутамолом при спирометрии). По некоторым данным доля таких пациентов достигает до 21,8–55% среди всех больных ХОБЛ [21, 22].

● **Рисунок 6.** Снижение смертности у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией при использовании: ингаляционный глюкокортикостероид / длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист vs длительнодействующий антихолинергик / длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист [10]

● **Figure 6.** Reduction of mortality in patients with COPD and eosinophilia with inhaled corticosteroid / long-acting anticholinergic / long-acting  $\beta_2$ -agonist vs long-acting anticholinergic / long-acting  $\beta_2$ -agonist



ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист.

Пациенты с перекрестом БА-ХОБЛ отличаются более низким качеством жизни, более быстрым прогрессированием, частыми обострениями, чем пациенты отдельно с БА или ХОБЛ [23].

В крупном многоцентровом исследовании, охватившем 303 пациента с перекрестом БА-ХОБЛ, было показано, что тройная терапия оказывает достоверно больший эффект на показатели функции дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ), чем ИГКС/ДДБА ( $p < 0,001$ ), хотя значимых различий по влиянию на частоту обострений выявлено не было [24].

## РИСК ПНЕВМОНИИ

При использовании ДДАХ/ДДБА/ИГКС есть ограничения, связанные с возможными нежелательными эффектами ИГКС, в первую очередь увеличением частоты развития пневмонии, поэтому при появлении возможности эскалации требуется тщательная оценка соотношения «риск/польза» [1, 8, 25, 26].

В то же время при принятии решения необходимо учитывать, что обострения ХОБЛ являются гораздо более частыми событиями (около 40%) в жизни пациентов, чем пневмонии (2–7%) [27]. Среднетяжелые и тяжелые обострения способствуют прогрессированию ХОБЛ, при этом увеличивается риск последующих обострений, при которых снижается легочная функция и ухудшается качество жизни, а также повышается риск летального исхода [28].

При этом хорошо известно, что каждое последующее обострение, как правило, тяжелее предыдущего, а риск летального исхода после каждого тяжелого обострения ХОБЛ крайне высок [29].

В работе K.F. Rabe et al. заболеваемость пневмонией в группе пациентов с ХОБЛ, получавших комбинацию БУД/ГЛИ/ФОРМ или БУД/ФОРМ, составила 3,5–4,5% (41,3–57,8 случаев на 1 000 пациентов в год) по сравнению с 2,3% (28,8 случаев на 1 000 пациентов в год) на фоне использования ГЛИ/ФОРМ ( $p < 0,05$ ). В то же время достоверных отличий по другим системным побочным эффектам ГКС (сахарный диабет, перелом костей, побочные явления со стороны глаз) между группой пациентов, получавших комбинацию с ИГКС и ГЛИ/ФОРМ, получено не было [8].

По данным KRONOS, частота развития пневмонии на фоне тройной терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ составила 2% (12 из 639 пациентов) и достоверно не отличалась от частоты пневмоний на фоне терапии ГЛИ/ФОРМ (2% – 10 из 625) и БУД/ФОРМ (2% – 6 из 324) [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время за счет выхода на российский фармацевтический рынок новых комбинированных препаратов возможности персонализированного подбора терапии у больных ХОБЛ существенно расширились, и все чаще перед практическим врачом будет вставать выбор между двойной (ДДБА/ДДАХ) или тройной комбинацией (ДДАХ/ДДБА/ИГКС).

Факторами, определяющими тактику врача в отношении необходимости тройной терапии при ХОБЛ, являются анамнез обострений, выраженность симптомов ХОБЛ, уровень эозинофилии периферической крови, риск инфекционных осложнений, а также наличие сопутствующего диагноза БА, при котором исключительно важен прием базисной ИГКС-содержащей терапии.

Общепризнано, что основанием для перехода с двойной бронходилатации на тройную схему является анамнез обострений. Стоит отметить, что обострения ХОБЛ приводят к прогрессированию симптомов, ухудшению функции легких, снижению переносимости физической нагрузки и в итоге способствуют росту летальности,

поэтому снижение этих рисков является основной задачей лечения пациентов с ХОБЛ<sup>7</sup> [2].

Тройная терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ показала свое преимущество по сравнению с двойными комбинациями в отношении снижения частоты обострений, более эффективное уменьшение симптомов, лучшие показатели функции дыхания и качества жизни, что свидетельствует о необходимости более широкого внедрения данного препарата в клиническую практику.



Поступила / Received 15.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2023

Принята в печать / Accepted 16.10.2023

<sup>7</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org>.

## Список литературы / References

1. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2023. 100 с. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf).
2. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Визель АА, Демко ИВ и др. Назначение/отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких как терапевтический континуум в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2023;33(1):109–118. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-202333-1-109-118>.
3. Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Vizel AA, Demko IV et al. Inhaled corticosteroids administration/withdrawal as a therapeutic continuum for patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-202333-1-109-118>.
4. Авдеев СН, Невзорова ВА, Куделя ЛМ, Кондрашова НМ, Суханова ГИ, Киняйкин МФ 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>.
5. Avdeev SN, Nevzorova VA, Kudelya LM, Kondrashova NM, Sukhanova GI, Kinyaykin MF 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>.
6. Calzetta L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The role of triple therapy in the management of COPD. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):865–874. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1787830>.
7. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747–758. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30327-8).
8. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Trivedi R, Jenkins M et al. Benefits of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) on symptoms and quality of life in patients with COPD in the ETHOS trial. *Respir Med*. 2021;185:106509. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106509>.
9. Ishiura Y, Fujimura M, Ohkura N, Hara J, Kasahara K, Ishii N et al. Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Improves Inspiratory Capacity in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:269–277. <https://doi.org/10.2147/COPD.S231004>.
10. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
11. Singh D, Rabe KF, Martinez FJ, Krüll M, Jenkins M, Patel M, Dorinsky P. Relationship between prior inhaled corticosteroid use and benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on exacerbations, symptoms, health-related quality of life, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Analyses from the ETHOS study. *Respir Med*. 2022;197:106857. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106857>.
12. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(5):553–564. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2618OC>.
13. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.027>.
14. Hasegawa K, Camargo CA Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(4):761–764. <https://doi.org/10.1111/resp.12724>.
15. Landis S, Suruki R, Maskell J, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018;15(2):177–184. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1441275>.
16. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro P. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*. 2006;129(3):565–572. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.565>.
17. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1511–1517. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9804028>.
18. Park HY, Lee H, Koh WJ, Kim S, Jeong I, Koo HK et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;11:23–30. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94797>.
19. Авдеев СН, Трущенко НВ, Мерзоева ЗМ, Иванова МС, Кусраева ЭВ. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144–152. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
20. Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusraeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(10):144–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
21. Лещенко ИВ, Мещерякова АС. Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021;31(1):75–87. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
22. Leshchenko IV, Meshcheryakova AS. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2021;31(1):75–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>.
23. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M et al. Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:3061–3073. <https://doi.org/10.2147/COPD.S374670>.
24. Muro S, Sugiura H, Darken P, Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir Res*. 2021;22(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01773-1>.
25. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirlcliffe PM et al. Proportional classification of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761–767. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.089193>.
26. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*. 2008;134(1):14–19. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2317>.

23. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12(1):127. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-127>.
24. Park SY, Kim S, Kim JH, Kim SH, Lee T, Yoon SY et al. A Randomized, Noninferiority Trial Comparing ICS + LABA with ICS + LABA + LAMA in Asthma-COPD Overlap (ACO) Treatment: The ACO Treatment with Optimal Medications (ATOMIC) Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1304–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.066>.
25. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
26. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076–1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X).
27. Izquierdo JL, Cosío BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3539–3547. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175047>.
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. 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>.
29. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual Bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:165–180. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345263>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трушенко

Сбор и обработка материала – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Перевод на английский язык – Б.Б. Лавгинова

Анализ материала – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Редактирование – Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Text development – Natalia V. Trushenko

Collection and processing of material – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Literature review – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Translation into English – Baina B. Lavginova

Material analysis – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Editing – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

### Информация об авторах:

**Трушенко Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

**Лавгинова Баина Баатровна**, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; bapus15@yandex.ru

**Нуралиева Галия Сериковна**, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; galia32@yandex.ru

**Авдеев Сергей Николаевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg\_avdeev@list.ru

### Information about the authors:

**Natalia V. Trushenko**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher of the Clinical Laboratory, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

**Baina B. Lavginova**, Resident of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; bapus15@yandex.ru

**Galiya S. Nuralieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher at the Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; galia32@yandex.ru

**Sergey N. Avdeev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg\_avdeev@list.ru