

Лещенко И.В.

Современные возможности профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ООО «Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

Leshchenko I.V.

Modern opportunities prevention of exacerbations chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

Статья посвящена вопросам профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая немедикаментозные методы и лекарственную терапию. Среди немедикаментозных методов обращается внимание на значение физической активности и нутритивного статуса при ХОБЛ. Подчеркивается роль длительнодействующих бронходилататоров (ДДБД) в предупреждении обострений ХОБЛ, а также показано место ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в профилактике обострений заболевания. В статье нашли отражение новые данные по текущим многоцентровым исследованиям по применению тройной фиксированной комбинации ИГКС, длительнодействующих β_2 -агонистов и М-холинолитиков при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, профилактика обострений, физическая активность, нутритивный статус, медикаментозная терапия

Summary

The article is devoted to the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including non-pharmacologic management and pharmacologic therapy. As to non-pharmacologic management the attention is focused on the importance of physical activity and nutritional status in patients with COPD. The role of long-acting bronchodilators in the prevention of exacerbations of COPD, such as fixed combinations of long-acting β_2 -agonists and M-anticholinergics is emphasized. The using of inhaled corticosteroids and the phosphodiesterase-4 inhibitors in the prevention of exacerbations of the disease is discussed. The article also reflects new data on current multicenter clinical trials on the use of triple combinations in COPD – inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists and M-anticholinergics.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations prevention, rehabilitation, pharmacologic therapy, bronchodilators

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, привлекающее внимание ученых, практических врачей, медицинскую общественность последние десятилетия. Несмотря на принятие по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рамочной конвенции по борьбе против табака и антитабачного закона в Российской Федерации, широкие образовательные программы для медицинских работников, появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных препаратов, смертность при ХОБЛ продолжает увеличиваться и в ближайшие годы займет 3-е место после сердечно-сосудистой патологии и цереброваскулярных болезней [1].

В соответствии с «Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD-2016) и клиническими рекомендациями Российского респираторного

общества «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2016 целями лечения при стабильном течении являются [2, 3]:

А. Снижение выраженности симптомов болезни, включающее:

- Облегчение симптомов,
- улучшение переносимости физических нагрузок,
- улучшение качества жизни.

Б. Снижение риска прогрессирования ХОБЛ:

- предотвращение прогрессирования заболевания,
- предотвращение и лечение обострений,
- предотвращение смертельных исходов.

Наиболее частым поводом обращения к врачу больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ является появление «новых» жалоб или усиление «знакомых» для

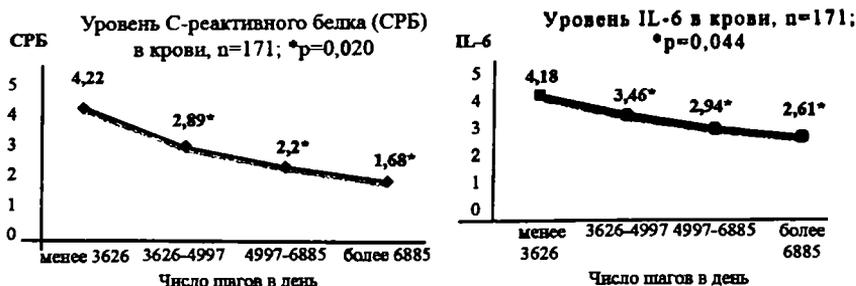


Рисунок 1. Влияние физической активности на уровень системного воспаления у больных ХОБЛ [12]

пациента симптомов, таких как увеличение отделения мокроты, появление (усиление) «гниюности» мокроты, увеличение одышки, которые нередко сопровождаются повышением температуры тела [4]. Установлено, что пациенты с наличием симптомов вне зависимости от времени суток имеют худший прогноз и большее влияние на качество жизни (общее самочувствие, развитие депрессии, тревожности, качество сна) [5, 6].

Следовательно, основными задачами, стоящими перед лечащим врачом, являются влияние на симптомы заболевания и предотвращение обострений ХОБЛ.

Возможен ли контроль при ХОБЛ? Понятие «контроля ХОБЛ» включает поддержание состояния пациента с минимальным влиянием заболевания на повседневную активность (принимая во внимание тяжесть течения ХОБЛ). Оптимальный контроль ХОБЛ может быть определен следующими критериями [7]:

- минимальным воздействием ХОБЛ на человека в соответствии с исходной тяжестью заболевания (симптомы заболевания не выражены);

- стабильностью состояния, т.е. отсутствием значимого клинического ухудшения и отсутствием обострений в течение, по крайней мере, последних 3 мес.

Контроль симптомов заболевания может помочь лучше оценить состояние пациентов, их ответа на лечение, обеспечить предупреждение обострений и замедлить прогрессирование ХОБЛ [8].

Составляя план лечения больного ХОБЛ, лечащий врач должен предусмотреть не-медикаментозные и медикаментозные методы. Для всех пациентов независимо от тяжести заболевания следует рекомендовать немедикаментозные методы лечения, а именно, антиникотиновые программы, кинезиотерапию, вакцинацию против гриппа и, по показаниям, вакцинация против пневмококковой инфекции [2, 3].

Вопросы реабилитации больных ХОБЛ

Прежде чем перейти к вопросам медикаментозной терапии, целесообразно подчеркнуть роль физической активности и нутритивного статуса в системном воспалении ХОБЛ. Ранее в статье обращалось внимание на значение симптомов в прогнозе ХОБЛ [6]. Больные ХОБЛ уже на ранних стадиях болезни испытывают одышку при физической нагрузке, что частично объясняет снижение физической активности у этой категории больных [9].

Это связано с такими физиологическими механизмами, как повышение со-противления малых дыхательных путей, приводящее к раннему закрытию просвета бронхов, образованию воздушных ловушек, динамической гиперинфляции. Нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ХОБЛ приводят к повышению интенсивности работы дыхательной мускулатуры и прогрессированию вентиляционных нарушений, одышки при нагрузках и снижению толерантности к нагрузкам [10]. Таким образом, нарушение, как вентиляции легких, так и механики дыхания, может способствовать преждевременному «старению легких» и истощению физиологических возможностей организма при меньшей интенсивности нагрузок в сравнении со здоровым контролем [10]. Согласно GOLD все пациенты с ХОБЛ все зависимости от степени тяжести получают по-зитивные результаты от тренировочных программ [11]. Установлено снижение маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ под влиянием физической нагрузки (рисунок 1) [12].

Диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Исследования свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Установлено снижение риска развития ХОБЛ среди лиц, придерживающихся диеты высокой категории (низкокалорийной) богатой фруктами и овощами, включающей красное вино и зеленый чай, или находящихся на средиземноморской диете, по сравнению с людьми, употребляющих преимущественно мясные блюда, продукты из очищенного зерна, сладости, десерты и картофель фри, так называемая, «западная» диета или диета низкого качества (рисунок 2) [13].

На рисунке 2 показано снижение риска развития ХОБЛ в группе диеты высокой категории по сравнению с диетой низкого качества (OR = 0.55; CI: 0.46, 0.66; p = 0.005) [13].

Потенциальный защитный эффект овощей и фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А. [14]. Предполагается, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от окислительного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран от повреждения [15]. Показано, что большее употребление диетических волокон ассоци-

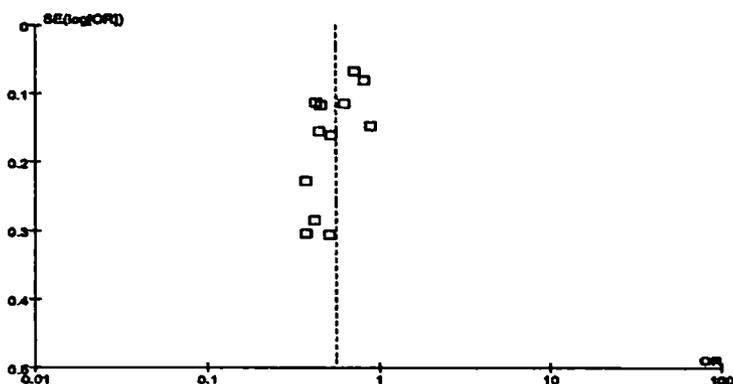


Рисунок 2. Зависимость риска развития ХОБЛ от качества диеты

ируется со снижением риска ХОБЛ [16]. Хотя механизм взаимосвязи между содержанием продуктов питания и риском ХОБЛ неясен, значение пищевых волокон может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [17].

Медикаментозная терапия ХОБЛ

Медикаментозная терапия ХОБЛ назначается с целью профилактики и контроля симптомов заболевания, улучшения функции лёгких, сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке. Выбор лекарственной терапии зависит от выраженности симптомов, степени ограничения воздушного потока (оценка функции внешнего дыхания), риска обострений, сопутствующих заболеваний [2, 3]. В результате лечения, возможно снижение выраженности симптомов, риска обострений, замедление падения ОФВ1 и темпов прогрессирования ХОБЛ.

В настоящее время длительнодействующие бронходилататоры (ДДБД) являются основными лекарственными препаратами для регулярной терапии больных ХОБЛ [2, 3]. Появление на фармацевтическом рынке целого ряда фиксированных комбинаций длительнодействующих антихолинолитиков (ДДАХ) и длительнодействующих β2-агонистов (ДДБА) укрепило значение регулярной терапии ДДБД по влиянию и на симптомы заболевания, и на частоту обострений ХОБЛ (таблица 1).

Применение фиксированных комбинаций ДДБА и ДДАХ рекомендуется пациен-там ХОБЛ независимо от тяжести течения (величины ОФВ1), с выраженными симптома-ми (группы В и D) [2, 3].

Таким образом, для достижения клинически ощу-тимого успеха в лечении больных ХОБЛ необходимо воздействие на симптомы болезни (кашель, отделение мокроты, одышка), что наряду с предотвращением обо-стрений, как уже подчеркивалось выше, является основ-ной целью лечения больных ХОБЛ [18]. В последней ре-дакции программы GOLD-2017 подчеркивается значение выраженности симптомов заболевания и частоты обо-стрений при выборе фармакологической терапии ХОБЛ стабильного течения [19]. В данном документе сказано: «Лечение ХОБЛ должно быть персонализированным, у каж-дого конкретного пациента необходимо пересматри-вать объем фармакотерапии, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, в зависимости от клиниче-ской ситуа-ции» [19].

Длительнодействующие бронходилататоры – лекар-ственные препараты способные решить задачи по редук-ции симптомов и предупредению развития обострений. На основании существующих исследований считается, что ДДБА более эффективно снижа-ют одышку, а ДДАХ снижают риск обострений и уменьшают продукцию мо-кроты [20-22].

В программе GOLD 2017 обращается внимание, что больным ХОБЛ с частыми обострениями рекомендует-

Таблица 1. Фиксированные комбинации ДДАХ и ДДБА, рекомендованные для лечения больных ХОБЛ и зарегистрированные в РФ

Наименование лекар-ственных препаратов	Разовая доза, мкг	Кратность применения сут	Средство доставки	Торговое название
ТИО/ООЛ ¹	5/5	1 раз	«Респимат»®	«Спирolto»
ИНДГЛИ ²	50/110	1 раз	«Бризхалер»®	«Ультибро»
УМЕКВИЛ ³	62,5/25	1 раз	«Эллипта»®	«Аноро»
АКЛД/ФОРМ ⁴	340/11,8	2 раза	«Дженуэйр»®	«Дуаклир»

Здесь и в последующих таблицах: ¹ТИО/ООЛ – тиотропий/олодатерал; ²ИНДГЛИ – индакате-рал/гликопирроний; ³УМЕКВИЛ – умеклидиний/вилантерал; ⁴АКЛД/ФОРМ – аклидини-ум/формотерал

Таблица 2. Фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ и их эффективность при лечении ХОБЛ

Наименование лекарственных препаратов	Эффективность	Уровень доказательств и сила рекомендаций
ТИО/ОЛО	Улучшение функциональных показателей легких, в том числе снижение уровня гиперинфляции, на протяжении 24 часов в большей степени, чем монотерапия ТИО ¹ независимо от тяжести ХОБЛ ² [23-25] и стабильные преимущества в отношении ОФВ ₁ по сравнению с сальметеролом/флутиказоном. Снижение риска прогрессирования ХОБЛ на 35% по сравнению с тиотропием [26]	B, 1+ C, 1+
ИНД/ГЛИ	Прирост показателя through ОФВ ₁ ³ и снижение уровня гиперинфляции по сравнению с плацебо, предотвращение развития средних и тяжелых обострений ХОБЛ, в том числе по сравнению с сальметеролом/флутиказоном [27-30]	B, 1+ C, 1+
УМЕК/ВИЛ	Улучшает показатели ФВД ⁴ , одышки, КЖ ⁵ и снижает уровень обострений ХОБЛ [31, 32]	A, 1+
АКЛД/ФОРМ	Уменьшает выраженность ночных и ранних утренних симптомов [33]*.	B, 1+

Здесь и в последующих таблицах: 1ТИО – тиотропиум; 2ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; 3through ОФВ₁ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю сек от исходного значения; 4ФВД – функция внешнего дыхания; 5КЖ – качество жизни. *Уменьшение выраженности ночных симптомов и ранних утренних при назначении АКЛД/ФОРМ у больных ХОБЛ является отличительной особенностью по сравнению с другими фиксированными комбинациями ДДАХ/ДДБА. В то же время АКЛД/ФОРМ подобно остальным известным комбинированным препаратам улучшает функциональные показатели легких, снижает риск прогрессирования и предотвращает обострения ХОБЛ.

ся стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия [19]. При назначении монотерапии бронхолитиками у пациентов с нечастыми обострениями (группа В) нет достоверных доказательств о преимуществе одного класса ДДБД над другим и выбор между ДДБА и ДДАХ может зависеть от индивидуальной эффективности у каждого конкретного пациента [19]. Тогда как у пациентов с частыми обострениями в анамнезе, но невыраженными симптомами (группа С) начинать базисную терапию ХОБЛ, по мнению экспертов GOLD 2017, предпочтение следует отдавать ДДАХ, так как этот класс препаратов показал преимущества над ДДБА в снижении обострений ХОБЛ [19].

Фиксированная комбинация ДДБА/ДДАХ

Эффективность фиксированных комбинаций ДДБА и ДДАХ при лечении больных ХОБЛ установлена в многочисленных исследованиях, в соответствии с уровнем доказательности и силой рекомендаций, и представлена в таблице 2.

Сравнительная характеристика эффективности фиксированных комбинаций ДДБД при лечении больных ХОБЛ представлена в таблице 3.

Когда назначать двойную комбинацию ДДБД при ХОБЛ? Ответ на этот практический вопрос обоснован в исследованиях, в которых показано снижение физической активности у больных ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания, что коррелирует с наибольшим падением показателей ФВД [27-29]. В этом отношении заслуживает внимания ретроспективный анализ исследования

TONADO 1+2 в котором показано более выраженное изменение минимальной величины ОФВ₁ по сравнению с исходными показателями под влиянием тиотропия/олондатора (ТИО/ОЛО) по сравнению с монотерапией ТИО у больных ХОБЛ различной тяжести [34].

Положительная динамика показателей ФВД коррелировала с улучшением качества жизни на 24-й неделе лечения, определяемого по шкале госпитала Св. Георгия (SGRQ). Обобщенные результаты изменений ОФВ₁ и показателей качества жизни, полученные в исследовании TONADO 1+2 показаны в таблице 4.

Положительное влияние фиксированной комбинации ТИО/ОЛО на ОФВ₁, продемонстрированное в исследовании VIVACITO сопровождалось уменьшением гиперинфляции легких, которое выразилось в достоверном по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) уменьшении функциональной остаточной емкости и остаточного объема через 6 недель лечения, причем данный положительный эффект наступал уже через 2,5 часа после ингаляции препарата и сохранялся до конца суток.

Регресс гиперинфляции легких у больных ХОБЛ средне-тяжелого и тяжелого течения на фоне лечения ТИО/ОЛО сопровождался регрессом одышки (по шкале TDI) по сравнению с аналогичными показателями у больных, лечившихся ТИО на 43% ($p = 0,03$) и 64% ($p < 0,0001$), соответственно (исследование OTEMTO 1+2, соответственно, $n_1 = 809, n_2 = 812$) [35].

Одной из основных целей лечения больных ХОБЛ является снижение риска обострений заболевания [2, 3, 19]. В этой связи особенно актуальным является резуль-

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности фиксированных комбинаций ДДБА при лечении больных ХОБЛ

Показатели и их изменения	ТИО/ОЛО	УМЕК/ВИЛ	ИНД/ГЛИ	АКЛД/ФОРМ
Улучшает ОФВ ₁ больше, чем монотерапия тиотропием	Да	Да	Да	Нет данных по сравнению с тиотропием. Увеличение ОФВ ₁ по сравнению с монотерапией аклидинисм на 108-125 мл
Влияние на одышку в сравнении с тиотропием	Лучше	Нет преимущества	Лучше	Нет данных по сравнению с тиотропием. Влияние на TDI ¹ по сравнению с монотерапией аклидинисм - 0,4 балла (p<0,05), клинически не значимо
Влияние на качество жизни в сравнении с тиотропием	Лучше	Нет преимущества	Нет преимущества	Нет данных по сравнению с тиотропием. Влияние на SGRQ ² по сравнению с монотерапией аклидинисм - 0,79 балла (p<0,05), клинически не значимо
Переносимость физической нагрузки	Лучше тиотропия	Нет преимущества	Лучше тиотропия	Нет данных
Влияние на обострения	Снижает частоту обострений на 31% по сравнению с плацебо, лучше, чем иГКС/ДДБА влияет на частоту инфекционных обострений ХОБЛ	Нет преимущества	SPARK - Ультибро и Спирива не отличаются по влиянию на обострения средней и тяжелой степени FLAME - Ультибро превосходит Серетид по влиянию на обострения любой степени тяжести	Продемонстрировано статистически значимое снижение (на 29%) частоты обострений ХОБЛ любой степени тяжести (согласно EXACT) в сравнении с плацебо (p<0,05)
Гиперинфляция	Доказано преимущество по сравнению с тиотропием	Нет данных	Преимущества только в сравнении с плацебо	Нет данных
Влияние на прогноз	Да	Нет	Нет	Нет
Ингалятор	Респимат	Эллипта	Бризхалер	Дженуэйр

¹TDI – транзиторный индекс одышки; ²SGRQ – опросник качества жизни госпиталя св. Георгия.

Таблица 4. Динамика ОФВ₁ и качества жизни в результате лечения ТИО/ОЛО в сравнении с ТИО у больных ХОБЛ средне-тяжелого (50,1% - GOLD II), тяжелого (38,5% - GOLD III) и крайне-тяжелого течения (11,2% - GOLD IV) [34], n=5162

Через 24 недели лечения	По сравнению с исходным уровнем	По сравнению с ТИО
Прирост максимального ОФВ ₁	+ 256 мл и 268 мл	+ 117 мл и 103 мл
Прирост максимального ОФВ ₁	+136 мл и 145 мл	+ 71 мл и 50 мл
Качество жизни	- 6,8 баллов	- 1,2 балла

тат, цитируемого выше исследования TONADO 1+2, в котором доказано снижение риска прогрессирования ХОБЛ на 35% в результате лечения в течение года ТИО/ОЛО по сравнению с ТИО (ОШ [95% ДИ] 0,65 (0,52-0,81); p <0,0001), полученные на основании ком-плексного анализа 4-х показателей (компоненты композитной конечной точки), а именно: снижения минимального ОФВ₁ на 100 мл, ухудшения качества жизни (по опроснику SGRQ) на 4 балла, наступления тяжелого обострения и летального исхода [26].

Ингаляционные ГКС и ХОБЛ

Немаловажным вопросом для лечащего врача является определение показаний для включения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в базисную терапию ХОБЛ. В течение нескольких лет обсуждается вопрос о

целесообразности применения иГКС у больных ХОБЛ. Так, например, post-hoc анализ исследования WISDOM показал увеличение риска средне-тяжелых и тяжелых обострений после полной отмены иГКС в группах пациентов с содержанием эозинофилов в крови ≥ 300 кл/мкл и ≥ 400 кл/мкл [36]. В исследовании FLAME показано превосходство индакатерола/гликопиррония (ИНД/ГЛИО) 110/50 мкг по сравнению с салметеролом/флутиказоном (САЛ/ФЛ) 50/500 мкг по влиянию на число средне-тяжелых (ОШ [95%ДИ] 0,80(0,68-0,93), (p<0,004) и тяжелых обострений (ОШ [95%ДИ] 0,85(0,75-0,96), p<0,010) независимо от исходного уровня эозинофилов, однако, за базовый уровень эозинофилов принималось их содержание в анализе крови 2%, что абсолютном выражении составляет нормальную величину (референтные значения 1-5% или 120-350 кл/мкл) [30]. Эксперты GOLD 2017

Больные ХОБЛ с ОФВ1 < 50%, n=87

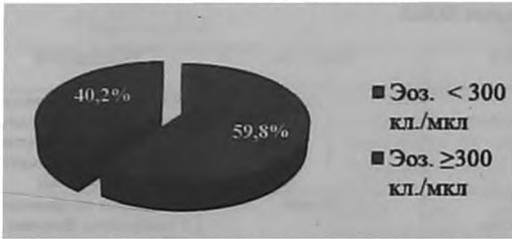


Рисунок 3. Распределение больных с тяжелым течением ХОБЛ, получающих ИГКС/ДДБА в зависимости от уровня эозинофилов в периферической крови

Анализ назначения ИГКС/ДДБА больным с ХОБЛ, находящихся под наблюдением врача-пульмонолога в консультативной поликлинике медицинского объединения «Новая больница» г. Екатеринбурга показал, что уровень эозинофилов в периферической крови не оказывал влияния на решение пульмонолога о применении ИГКС/ДДБА пациентам с ОФВ1 < 50% должных значений (рисунок 3). Ингаляционные ГКС/ДДБА чаще назначались больным с тяжелым течением ХОБЛ с содержанием эозинофилов менее 300 кл/мкл.

Возвращаясь к вопросу о применении фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХ у больных ХОБЛ, обращаем внимание, что согласно программе GOLD 2017, двойная брон-ходилатация является приоритетной по сравнению с ИГКС/ДДБА в профилактике обострений и влиянии на другие клинические исходы у пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом (группа D). Сле-

считают, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения показаний к применению ИГКС у больных ХОБЛ.

Рисунок 4. Сравнительная оценка влияния ТИО/ОЛО и САЛ/ФЛ на ОФВ1 в течение 24 часов, n=229 [37]

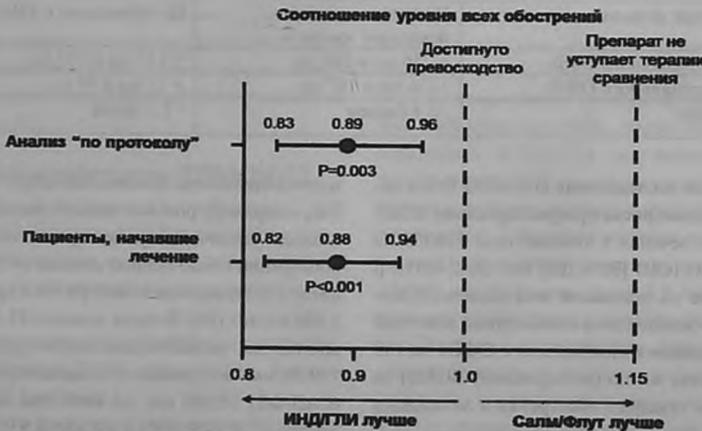
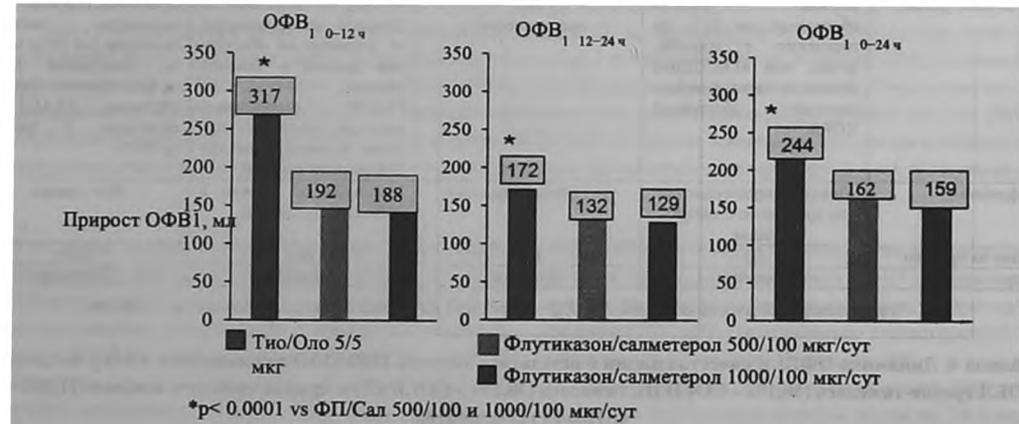


Рисунок 5. Сравнительная оценка влияния ИНДЛГИ и САЛ/ФЛ на число всех обострений ХОБЛ в течение 52 недельной терапии [30]

Популяция "по протоколу" (PP) - включает пациентов в группе, начавшей лечение и не имевших значительных отклонений от протокола. Популяция пациентов, начавших лечение (ITT) - включает пациентов, прошедших рандомизацию, получивших хотя бы одну дозу препарата, и не имевших нарушений в режиме терапии на момент расслепления исследования.

довательно, больным с частыми обострениями в качестве терапии первого выбора рекомендуется двойная бронходилатация. В этой связи иГКС/ДДБА не являются препаратами первого ряда, за исключением пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА [19].

Безусловно, основанием для данного заключения послужило ряд исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности фиксированной комбинации длительнодействующих бронходилататоров и иГКС/ДДБА. Одно из них, исследование ENERGITO продемонстрировало стабильное преимущество влияния на ОФВ1 ТИО/ОЛО по сравнению с САЛ/ФЛ на протяжении 24 ч в результате назначения 6-недельных 4-х кратных курсов с 3-х недельным вымыванием препаратов (рисунок 4) [37].

Исследование FLAME (n=3362 пациента с ХОБЛ, из них 75% – группа D, продолжительность 52 недели), завершило широкомасштабную программу IGNITE, включающую 11 клинических исследований, посвященных применению ИНД/ГЛИ у пациентов с ХОБЛ. В исследовании FLAME оценивалось влияние на частоту обострений комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг по сравнению с САЛ/ФЛ 50/500 мкг [30]. Оценивались все виды обострений (тяжелое, умеренное и легкое). Первичной конечной точкой являлось доказательство «non-inferiority» (равнозначное влияние) ИНД/ГЛИ и САЛ/ФЛ на обострения ХОБЛ независимо от их тяжести. ИНД/ГЛИ не только не уступал, но и значимо превосходил САЛ/ФЛ по этому показателю (рисунок 5) [30].

Ключевые результаты исследования FLAME показали, что назначение ИНД/ГЛИ по сравнению с САЛ/ФЛ приводит к снижению риска всех обострений на 11%

($p=0,003$) и уменьшению риска развития умеренных или тяжелых обострений на 17% ($p<0,001$). Снижение риска всех обострений сопровождалось увеличением времени до развития первого умеренного или тяжелого обострения на 22% ($p<0,001$) и времени до развития только тяжелого обострения на 19% ($p=0,046$), достигнуто улучшение качества жизни по шкале SGRQ, начиная с 30-го дня и на протяжении года исследования. В плане безопасности отмечено достоверно меньшее число пневмоний в группе ИНД/ГЛИ - на 50% по сравнению с группой САЛ/ФЛ (3,2% vs 4,8%, $p=0,02$) [30].

Анализ исследования FLAME установил, что среди больных группы D подавляющее большинство (более 80%) составляли больные с не более, чем одним обострением и только около 20% имели 2 и более обострений в год. При проведении дополнительного анализа частоты всех обострений у пациентов с двумя или более обострениями в анамнезе на протяжении последних 12 месяцев не показал превосходства ИНД/ГЛИ по сравнению с САЛ/ФЛ.

Тройная комбинация иГКС/ДДБА/ДДАХ

Рассматривая новые перспективы (горизонты) базисной терапии в профилактике обострений ХОБЛ нельзя не остановиться на значении тройной комбинации иГКС/ДДБА+ДДАХ. Данная комбинация лекарственных средств (ЛС) входит в стандарт базисной терапии больных с тяжелым течением и/или частыми обострениями и выраженными симптомами (группа D по классификации GOLD 2016). Тем не менее, имеющиеся в настоящее время сведения об эффективности тройной комбинации по предупреждению тяжелых обострений у больных ХОБЛ при тяжелом течении не однозначны (см. рисунок 6).

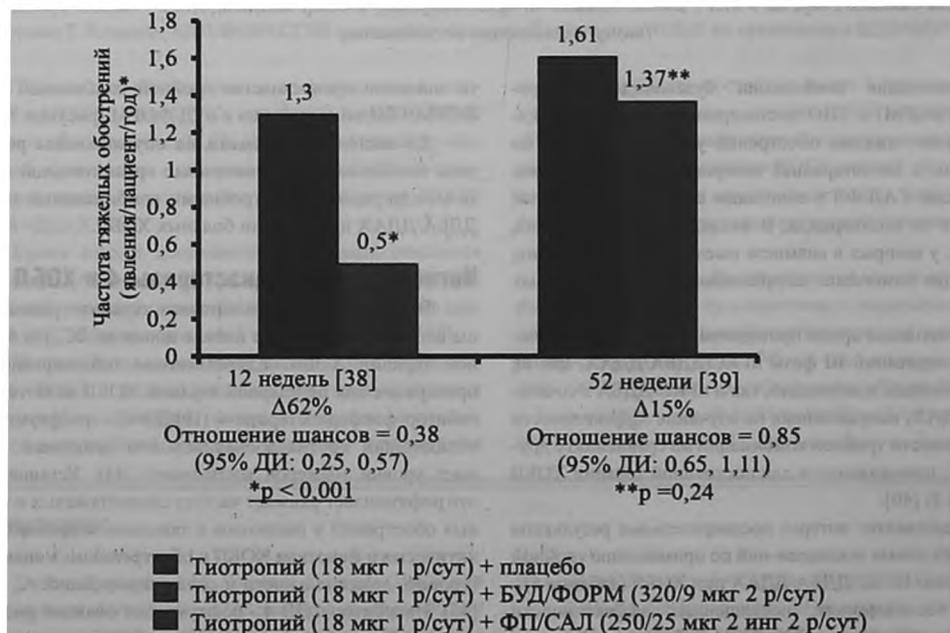


Рисунок 6. Применение БУД/ФОРМ в сочетании с тиотропием и ФП/САЛ с тиотропием в сравнении с монотерапией тиотропием у больных ХОБЛ с ОФВ1 < 50% по предупреждению тяжелых обострений

Таблица 5. Новые исследования, посвященные применению тройной комбинации и ГКС/ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ

Препарат	Дозы, мг/тип ингалятора/число доз	Кратность приема	Препарат сравнения	Продолжительность (недели), число пациентов	Конечные точки	NCT ⁸
ФФ/ВИ/УМЕК ¹	100/25/62.5 ДПИ ⁴ 1 ингаляция	1 раз/день	ФФ/ВИ; УМЕК/ВИ;	52; 10000	Обострения,	NCT02164513
ФФ/ВИ/УМЕК	100/25/62.5 ДПИ 1 ингаляция		БУД/ФОРМ	24; 1800	КЖ SGRQ ⁶ ; through ОФВ ₁	NCT02345161
БДП/ФОРМ/ГЛИ ²	100/6/12.5 ДАИ ⁵ 2 ингаляции	2 раза/день	ТИО БДП/ФОРМ+ТИО	52; 3686	Обострения	NCT01911364
БДП/ФОРМ/ГЛИ	100/6/12.5/ ДАИ 2 ингаляции	2 раза/день	БДП/ФОРМ	26; 1863	ОФВ ₁ , TDI ⁷	NCT01917331
БДП/ФОРМ/ГЛИ	100/6/12.5/ ДАИ 2 ингаляции	2 раза/день	ФФ/ВИ+ТИО	26; 1630	КЖ SGRQ	NCT02467452
БДП/ФОРМ/ГЛИ	100/6/12.5/ ДАИ 2 ингаляции	2 раза/день	ИНДО/ГЛИ	52; 2192	Время до первого обострения, ОФВ ₁	NCT02579850
БУД/ФОРМ/ГЛИ ³	320/9.6/14.4/ ДАИ ко-суспензия 1 ингаляция	2 раза/день	БУД/ФОРМ ФОРМ/ГЛУ	52; 500	Минеральная плотность костей, помутнение хрусталика (безопасность)	NCT02536508
БУД/ФОРМ/ГЛИ	320/9.6/14.4/ ДАИ ко-суспензия 1 ингаляция	2 раза/день	БУД/ФОРМ	52; 8000	Обострения	NCT02465567
БУД/ФОРМ/ГЛИ	320/9.6/14.4/ ДАИ ко-суспензия (1 ингаляция)	2 раза/день	БУД/ФОРМ	24; 1800	through ОФВ ₁	NCT02497001

1 ФФ/ВИ/УМЕК - Флютиказона фураат/вилантерол/умеклидиниум; 2 БДП/ФОРМ/ГЛИ - Бекламетазон дипротиниат/формотерал/гликопирроний; 3 БУД/ФОРМ/ГЛИ - Будесонид/формотерал/гликопирроний; 4 ДПИ - дозированный порошковый ингалятор; 5 ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; 6 КЖ SGRQ - качество жизни по критериям Госпитала Святого Георгия; 7 TDI - индекс одышки по транзиторному индексу одышки; 8 NCT - number clinical trial (номер клинического исследования)

Применение комбинации будесонид/формотерола (БУД/ФОРМ) с ТИО достоверно чаще предотвращало развитие тяжелых обострений у больных ХОБЛ по сравнению с мо-нотерапией тиотропием, в то время как комбинация САЛ/ФЛ в сочетании с ТИО анало-гичный результат не подтвердила. В исследования включались больные, у которых в анамнезе имели место обострения, требующие назначения антибиотиков и/или систем-ных ГКС.

В настоящее время проводится целый ряд клинических исследований III фазы иГКС/ДДБА/ДДАХ, как их фиксированных комбинаций, так и иГКС/ДДБА в сочетании с ДДАХ, направленных на изучение эффективности и безопасности тройной комбинации по сравнению с другими ЛС, применяемыми для постоянной терапии ХОБЛ (таблица 5) [40].

Представляет интерес предварительные результаты некоторых новых исследований по применению тройной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ (таблица 6).

В исследованиях, посвященных эффективности тройной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ, одной из конечных точек является оценка влияния на обострения у больных ХОБЛ. Полученные предварительные результа-

ты показали превосходство тройной комбинации БДП/ФОРМ/ГЛИ по сравнению с БУД/ФОРМ (рисунок 7).

До настоящего времени не опубликованы результаты исследований, посвященные сравнительной оценке между различными тройными комбинациями иГКС/ДДБА/ДДАХ при лечении больных ХОБЛ.

Ингибитор фосфодиэстеразы-4 и ХОБЛ

В разделе «Медикаментозная терапия» рассмотрены вопросы применения ингаля-ционных ЛС для базисной терапии ХОБЛ. Единственным таблетированным препаратом для регулярной терапии ХОБЛ является ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ИФДЭ-4) - ро-флумиласт, обладающий противовоспалительным действием (снижает уровни маркеров воспаления) [44]. Установлено, что рофлумиласт снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с тяжелым течением бронхитического фенотипа ХОБЛ и обострениями в анамнезе (уровень доказательности и сила рекомендаций А, 1++), [45]. Ингибитор ФДЭ-4 - рофлумиласт снижает риск тяжелых обострений и госпитализаций у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, получающих как иГКС/ДДБА, так и иГКС/ДДБА+ДДАХ [45]. Результаты исследования

Таблица 6. Тройная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ в некоторых новых исследованиях при ХОБЛ

Компоненты, фирма производитель, название исследования	Разовая доза, мкг	Кратность применения	Тип ингалятора	Фаза исследования	Препараты сравнения	Предварительные результаты
ФФ/ВИ/УМЕК, GSK [41]	100/ 25/ 62,5	1 раз в сутки	Эллипта	III	БУД/ ФОРМ	↑ОФВ ₁ ; ↑КЖ (SGRQ)
БДП/ФОРМ+ГЛИ TRIDENT [42]	100/ 6/ 12,5	2 раза в сутки	ДАИ	III	БДП/ ФОРМ	↑ОФВ ₁
БДП/ФОРМ/ГЛИ TRILOGY [43]					БДП/ ФОРМ	↓обострений на 23%;
БДП/ФОРМ/ГЛИ TRINITY [42] Chiesi					ТИО	↓обострений на 20%;
					БДП/ ФОРМ+ ТИО	↑ОФВ ₁ на 61%; ↑КЖ(SGRQ)

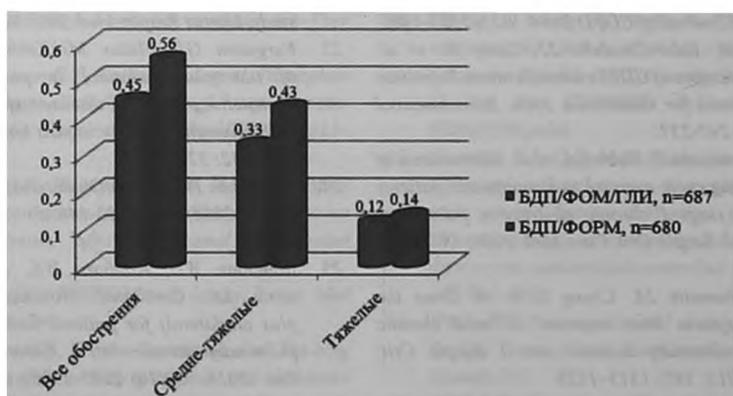


Рисунок 7. Влияние БДП/ФОРМ/ГЛИ на частоту обострений у больных ХОБЛ по сравнению с БДП/ФОРМ [43]

РЕАСТ доказали, что назначение ро-флумиласта в сочетании с ИГКС/ДДБА+ДДАХ снижает у больных ХОБЛ тяжелые обострения на 24,3% ($p=0,0175$) и тяжелые обострения, приводящие к госпитализации на 23,9% по сравнению с применением только тройной терапии ИГКС/ДДБА+ДДАХ [46].

Кроме того, к достоинствам препарата относится его высокая безопасность при лечении больных с сопутствующей кардиологической патологией, сахарным диабетом [47], избыточной массой тела и ожирением [48].

Данная статья, посвящена различным аспектам терапии ХОБЛ, предназначенным для предупреждения обострений заболевания, которые известны и применяются во врачебной практике, и которые в ближайшее

время могут занять достойное место в практике врача-пульмонолога. Успехов в лечении ХОБЛ и профилактике обострений заболевания можно достичь только при условии профилактики развития ХОБЛ, ранней диагностики, широкого внедрения немедикаментозных методов лечения и современных схем лекарственной терапии. ■

Леценко Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург; e-mail: leshhcenkoiv@mail.ru; тел. 8 (912) 288-28-23; Адрес: 620109 г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Литература:

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/.

3. *Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких».* Российское респираторное общество 2016. www.pulmonology.ru
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 106–204.
5. Miravittles M, Worth H, Cataluna J, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Resp. Res.* 2014; 15(1): 122.
6. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *AJRCCM* 2012; 186(10): 976–981.
7. Soler-Cataluña JJ, Alcazar-Navarrete B, Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. *International Journal of COPD* 2014; 9(1): 1397–1405.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Arch. Bronconeumol* 2012; 48(3): 247–257.
9. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 622–629.
10. Chin RC, Guenette JA, Cheng S, et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 1315–1323.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
12. Moy ML, Teylan M, Weston NA. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *CHEST* 2014; 145(3):542–550.
13. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al (2008) Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 133(2): 343–349.
14. Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T, et al (2011) Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respir. Med.* 105(8):1140–1146.
15. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA (2002) Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 121(2):370–376.
16. Lamprecht B, Schirnhöfer L, Kaiser B, et al (2008) Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 102(12):1833–1838.
17. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al (2007) International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 370(9589):741–750 29.
18. Wedzicha JA., Decramer M., Seemungal T.A.R. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(6): 1545–1554.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2017. www.goldcopd.org/.
20. Donohue J.F. et al. Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol Versus Tiotropium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 155–162.
21. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
22. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013 Sep;1(7):524–533.
23. Ferguson GT, Fležar M, Korn S, et al. Efficacy of tiotropium/olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
24. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs.* 2016; 76(1):135–146. doi: 10.1007/s40265-015-0527-2.
25. Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 30(10):2347–2356. doi: 10.2147/COPD.S88246. Collection 2015. Review.
26. Buhl R. Benefits of tiotropium+olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, May 13–18, 2016.
27. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review 2014; 146(2):309–317. doi: 10.1378/chest.13-2807.
28. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74(4):465–488. doi: 10.1007/s40265-014-0194-8.
29. Watz H, Mailänder C, Baier M, Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study) *BMC. Pulm. Med.* 2016; 16(1):95. doi: 10.1186/s12890-016-0256-7.
30. Wedzicha JA, Benerji D, Chapman KR, et al. FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(23): 2222–2234.

31. Spyratos D, Sichletidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11:481-487. doi: 10.2147/TCRM.S67491. Collection 2015. Review.
32. Rodrigo GJ, Neffen HA. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148(2):397-407. doi: 10.1378/chest.15-0084. Review.
33. Matera MG, Sanduzzi A, Cazzola M. Specific role of combination aclidinium: formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016;11:73-79. doi: 10.2147/COPD.S78000. Collection 2016. Review.
34. Ferguson G.T, Fležar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther* 2015; 32(6): 523-536.
35. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-1319.
36. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 390-398.
37. Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 193-205.
38. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741-750.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in Combination with Place-bo, Salmeterol, or Fluticasone-Salmeterol for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Dis-ease: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545-555.
40. Montuschi P, Malerba M, Macis G, et al. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Discov. Today* 2016; 21:11 (November), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.07.009>.
41. GSK Data on file. 2016.
42. Chiesi Data on file. 2016.
43. Singh D., Papi A, Corradi M, et al., Single inhaler triple therapy versus inhaled cortico-steroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILLO-GY): a double-blind, parallel group, randomized controlled-trial *Lancet* 2016; 388: 963-973.
44. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmo-nary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 11. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub4.
45. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination thera-py (REACT): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385:857-866.
46. White WB. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference; May 13-18, 2011; Denver, CO.
47. Vollert S, Kaessner N, Heuser A. et al. The Glucose-Lowering Effects of the PDE4 In-hibitors Roflumilast and Roflumilast-N-Oxide in Db/Db Mice *Diabetologia.* 2012; 55: 2779-2788.
48. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic ob-structive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-694.