

<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-75-87>

Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

И.В.Лещенко^{1,2}, А.С.Мещерякова³ ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50

³ Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 123112, Россия, Москва, 1-й Красногвардейский пр. 21, стр. 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является лидирующей причиной смерти в структуре болезней органов дыхания. Проблема рациональной фармакотерапии ХОБЛ привлекает к себе внимание медицинской научной общественности в течение многих лет. С течением времени понимание патогенеза болезни меняется, корректируются и подходы к терапии. С целью профилактики обострений и снижения выраженности симптомов заболевания некоторые пациенты с ХОБЛ нуждаются в регулярной комбинированной терапии длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). При выборе регулярной терапии одним из критериев является уровень эозинофилов в периферической крови. С появлением фиксированных тройных комбинаций иГКС / ДДБД повышается эффективность лекарственной терапии у больных ХОБЛ, а новая ингаляционная форма доставки фиксированной комбинации будесонид / формотерол позволяет успешно применять иГКС у пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие бронходилататоры, эффективность, ингаляционное устройство.

Благодарности. Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Для цитирования: Лещенко И.В., Мещерякова А.С. Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 75–87. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-75–87

Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Igor' V. Leshchenko^{1,2}, Anastasiya S. Meshcheryakova³ ✉

¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthisiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22nd Parts'ezda 50, Sverdlovskaya obl., Ekaterinburg, 620039, Russia

³ “AstraZeneca Pharmaceuticals” Limited Liability Company: 1st Krasnogvardeyskiy pr. 21, build. 1, Moscow, 123112, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of death in the structure of respiratory diseases. The problem of rational pharmacotherapy of COPD have attracted attention of the medical scientific society for many years. The understanding of the pathogenesis of the disease has deepened and approaches to the therapy have changed. Some COPD patients need regular fixed-combination therapy: long-acting bronchodilators (LABD) and inhaled corticosteroids (ICS) in order to prevent exacerbations and reduce the severity of symptoms of the disease. Blood eosinophils count is one of criteria for choosing regular therapy. The appearance of fixed triple combinations of ICS/LABD increased the effectiveness of COPD therapy, and a new delivery device for fixed combination of budesonide/formoterol makes it possible to use ICS successfully in the most severe patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, efficacy, inhalation device.

Acknowledgements: This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

For citation: Leshchenko I.V., Meshcheryakova A.S. Current opportunities of inhaled corticosteroid therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 75–87 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-75–87

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является лидирующей причиной смерти в структуре пульмонологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. ХОБЛ заняла 3–4-ю позицию среди всех причин

смерти в мире и наряду с респираторными инфекциями нижних дыхательных путей унесла жизни 3 млн человек (рис. 1) [1].

Со времени публикации в 2001 г. 1-го доклада «Глобальная стратегия диагностики лечения и про-

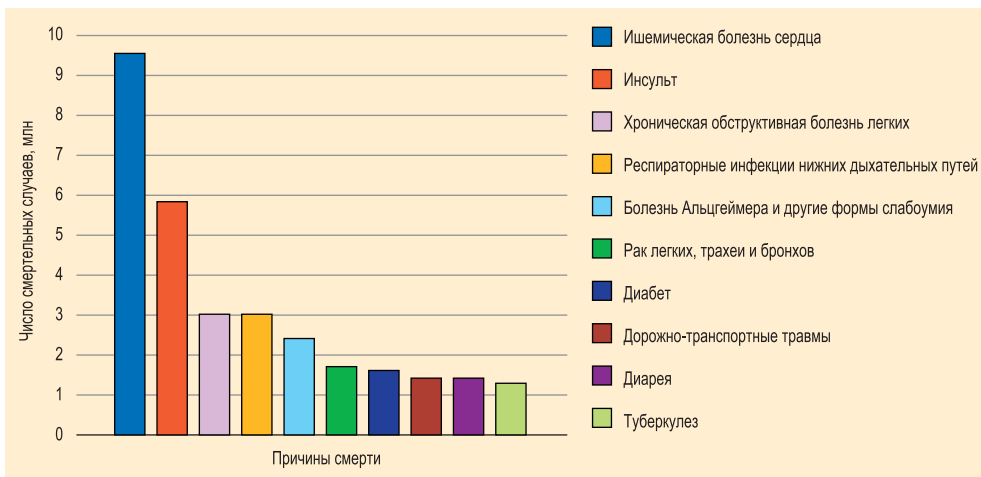


Рис. 1. Десять ведущих причин смерти в мире (2016)
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; НДП – нижние дыхательные пути.
Figure 1. Ten leading causes of death in the world in 2016

филактики ХОБЛ» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) активно обсуждаются вопросы регулярной терапии больных ХОБЛ, эта дискуссия продолжена и в очередном документе GOLD (2021) [2].

Обращаясь к истории вопроса о выборе лекарственных препаратов для регулярной терапии ХОБЛ, следует отметить, что еще в 2017 г. опубликовано одно из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ) SUPPORT, в котором показано, что у 29,5 % пациентов с ХОБЛ использовались тройные комбинации – ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) [3]. По результатам, полученным при локальном исследовании (Екатеринбург, 2017–2018), показано, что 54,5 % пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD III–IV) назначается тройная комбинация иГКС / ДДБА / ДДАХП [4].

Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ и новейшей редакции программы GOLD (2021), иГКС в составе комбинаций иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / ДДАХП рассматриваются в качестве препаратов 2-го ряда для терапии ХОБЛ [2, 5].

Вопросы необходимости оценки уровня эозинофилов в периферической крови при выборе терапии

при ХОБЛ активно обсуждается экспертами. Для решения вопроса о включении иГКС в регулярную терапию ХОБЛ значимым является число эозинофилов в периферической крови ≥ 300 кл / мкл [2, 6]. Однако все чаще высказываются гипотезы о том, что эозинофилия – суррогатный признак, который не дает полноценной картины патогенеза болезни у пациентов с ХОБЛ определенных групп. Чаше это связано с физиологией эозинофилов. Эозинофилы – лейкоцитарные клетки, которые вырабатываются костным мозгом в течение 7–8 суток, циркулируют в крови до 12 ч. Уровень эозинофилов в крови подвержен влиянию кортизола и является величиной непостоянной [7]. Определять содержание эозинофилов в крови необходимо в период ремиссии заболевания, т. к. на фоне обострения ХОБЛ возможны колебания числа эозинофилов в периферической крови и снижение под воздействием системных ГКС (сГКС) [6, 8]. Также уровень эозинофилов в периферической крови может быть весьма вариабелен и дополнительно зависеть от расовой принадлежности [9].

В 2020 г. корейскими экспертами опубликованы результаты анализа динамики уровня эозинофилов периферической крови у пациентов с ХОБЛ [9]. Вариабельность эозинофилов и влияние иГКС на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений показано на рис. 2.

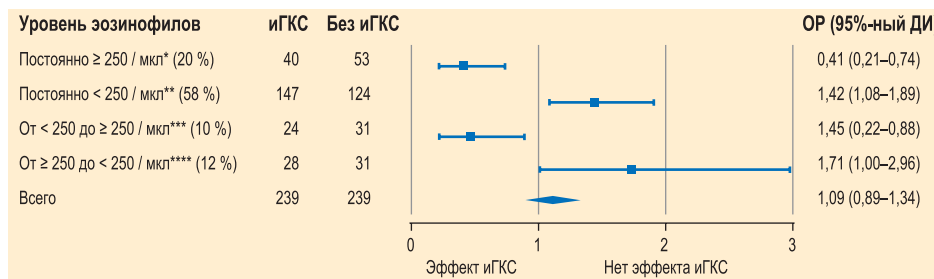


Рис. 2. Вариабельность эозинофилов и влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 1 года наблюдения ($n = 618$)
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; * – 1-я группа – стабильно высокий уровень эозинофилов периферической крови ≥ 250 кл / мкл на старте исследования и в течение 1 года наблюдения; 93 (20 %); ** – 2-я группа – стабильно низкий уровень эозинофилов периферической крови ≤ 250 кл / мкл на старте исследования и в течение 1 года наблюдения; 271 (58 %); *** – 3-я группа – увеличивающийся уровень эозинофилов периферической крови ≤ 250 кл / мкл на старте исследования и ≥ 250 кл / мкл в течение 1 года наблюдения; 55 (10 %); **** – 4-я группа – изменчиво снижающийся уровень эозинофилов периферической крови – ≥ 250 кл / мкл на старте исследования и ≤ 250 кл / мкл в течение 1 года наблюдения; 59 (12 %).

Figure 2. Variability of eosinophils and the effect of inhaled corticosteroids on the frequency of moderate and severe exacerbations during the 1-year follow-up ($n = 618$)

Note: *, 1st group – consistently high level of peripheral blood eosinophils ≥ 250 cells/ μ L at baseline and during the 1-year follow-up; 93 (20 %); **, 2nd group – consistently low level of peripheral blood eosinophils ≤ 250 cells/ μ L at baseline and during the 1-year follow-up; 271 (58 %); ***, 3rd group – increasing level of peripheral blood eosinophils ≤ 250 cells/ μ L at baseline and ≥ 250 cells/ μ L during the 1-year follow-up; 55 (10 %); ****, 4th group – variably decreasing level of peripheral blood eosinophils – ≥ 250 cells/ μ L at baseline and ≤ 250 cells/ μ L during the 1-year follow-up; 59 (12 %).

В 1-годичном исследовании приняли участие пациенты ($n = 618$), 478 из которых завершили лечение. Больные распределены в 2 равные группы (получавшие лечение иГКС и не получавшие такового). В зависимости от уровня эозинофилов периферической крови на старте исследования и в течение 1 года наблюдения определены 4 группы.

Показано, что у пациентов с эозинофилией крови, получавших терапию иГКС и на старте (≥ 250 кл / мкл), и в течение 1 года наблюдения, равно как и у больных с низким уровнем эозинофилов периферической крови на старте (< 250 кл / мкл) и увеличением числа эозинофилов ≥ 250 кл / мкл в течение 1 года наблюдения получен положительный эффект в отношении достоверного снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с группой больных, не получавших иГКС. Напротив, достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений достигнуто у лиц, не получавших иГКС-терапию, по сравнению с больными, получавшими иГКС-терапию и числом эозинофилов на старте ≥ 250 кл / мкл, снижавшимся в течение 1 года, так же, как и у пациентов с низким уровнем эозинофилов в течение всего срока наблюдения [9]. У пациентов, принимавших иГКС, частота развития нежелательных явлений была несколько выше, без статистически значимой разницы с больными, не получавшими иГКС (относительный риск (ОР) – 1,09; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,89–1,34) [9].

Применение иГКС является мерой профилактики обострений у пациентов с ХОБЛ со стабильно высоким уровнем эозинофилов в периферической крови и при повышении уровня эозинофилов крови на фоне лечения иГКС [9]. Однократное измерение уровня эозинофилов в периферической крови не может быть маркером при выборе тактики ингаляционной терапии с применением иГКС. При решении вопроса о регулярности измерения уровня эозинофилов в периферической крови требуется дополнительные исследования и обсуждения. По результатам анализа РКИ IMPACT показано, что 2-недельная разница измерений данного показателя не дает дополнительной информации для прогнозирования ответа на лечение иГКС [10]. С уверенностью можно сказать, что пациенты с ХОБЛ нуждаются в регулярном исследовании уровня эозинофилов периферической крови с учетом анамнеза обострений и применения сГКС. Поэтому при определении подходов к оценке уровня эозинофилии крови и интерпретации полученных данных требуются дополнительные исследования и изучение у пациентов с ХОБЛ разных категорий.

Согласно GOLD (2021), применение иГКС / ДДБА рекомендуется в качестве стартовой терапии пациентам с ХОБЛ, соответствующей группе D, с эозинофилией крови ≥ 300 кл / мкл [2]. Известно, что иГКС оказывают угнетающее действие на все фазы воспаления в бронхах, при этом снижается гиперсекреция трахеобронхиального секрета, потенцируется действие β_2 -агонистов, снижается гиперре-

активность бронхов [11]. Указанные эффекты позволяют считать иГКС одной из базисных групп препаратов для лечения ХОБЛ [11]. В табл. 1 представлены результаты исследований эффективности иГКС при терапии ХОБЛ.

Обострения – один из показателей, который учитывается при оценке терапии ХОБЛ. Именно обострения оказывают влияние на падение функции легких, приводят к прогрессированию заболевания [6, 24]. Развитие даже 1 обострения приводит к ухудшению качества жизни пациента с ХОБЛ [25]. Установлено, что у больных ХОБЛ, перенесших 1 обострение в течение 1 года, на 37 % быстрее происходит снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по сравнению с таковым без обострений [26]. Существенным фактом является указания на то, что у пациентов, перенесших обострение ХОБЛ более чем в 2 раза чаще увеличивается риск развития инфаркта миокарда в течение 5 дней после обострения [27]. Проанализированы данные пациентов с ХОБЛ ($n = 25\,857$) из 277 лечебных учреждений, включенных в базу данных *The Health Improvement Network* (THIN) (Великобритания) за период с 25.02.03 по 24.02.05. В течение 5 дней после обострения отмечалось повышение риска развития инфаркта миокарда в 2,27 раза (95%-ный ДИ – 1,1–4,7; $p = 0,03$) [27].

Насколько эффективной может быть профилактика обострения ХОБЛ? По данным анализа показателей когорты пациентов с ХОБЛ ($n = 63\,900$) из электронной базы клинических данных *Clinical Practice Research Datalink* (Великобритания), у которых начато лечение ДДАХП, ДДБА, комбинацией ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА, показано, что у 43 % больных обострения развиваются повторно, у 36,0 % зарегистрировано ≥ 2 обострений ХОБЛ без последующей госпитализации, у 12,5 % – как минимум 1 обострение с госпитализацией [28]. По результатам цитируемого исследования показано, что нередко при любой регулярной ингаляционной терапии, содержащей 1 или 2 длительно действующих препарата, независимо от их комбинации, не гарантирован успех в отношении предотвращения обострений у больных ХОБЛ.

Перед практикующим врачом возникает вопрос: «На чем основана диагностика обострений?». Наиболее достоверным фактором прогнозирования риска обострений является наличие факта обострения, при котором требовалось назначение антибактериальных препаратов и / или сГКС в предшествующие 12 мес. [29]. Ухудшение качества жизни, в т. ч. усиление симптомов (кашель, отделение мокроты, одышка), сопряжено с повышением риска обострений [29].

GOLD (2021) указывает на преимущества тройных комбинаций иГКС, ДДБА и ДДАХП в отношении улучшения функции легких и состояния здоровья пациентов с ХОБЛ наряду со снижением числа обострений по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДАХП / ДДБА и монотерапией ДДАХП (уровень доказательств А) [2]. Эксперты GOLD (2021) отмечают пре-

имущества иГКС / ДДБА / ДДАХП по сравнению с фиксированными комбинациями ДДБА / ДДАХП по влиянию на смертность среди пациентов с выраженными симптомами и историей частых и / или тяжелых обострений [2].

В настоящее время для лечения ХОБЛ известны 3 следующих тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП:

- беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) / гликопиррония бромид (ГЛИ);
- флутиказона фуоат (ФФ) / вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМЕК);
- будесонид (БУД) / ФОРМ / ГЛИ.

В табл. 2 представлены данные РКИ, целью которых явилась сравнительная оценка эффективности

Таблица 1
Результаты исследований эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких [12–23]
Table 1
Results of clinical studies of the inhaled glucocorticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease [12–23]

| Исследование / публикация | Скорость падения ОФВ ₁ | Динамика качества жизни | Частота обострений по данным опросников | Побочные эффекты |
|---|--|--|--|--|
| Плацебо-контролируемые исследования продолжительностью > 1 года | | | | |
| ISOLDE [12] | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов |
| EUROSCOP [13] | То же | То же | То же | То же |
| Copenhagen City Lung Study [14] | – " – | – " – | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | – " – |
| Lung Health Study [15] | – " – | – " – | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | – " – |
| TRISTAN [16] | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | – " – | То же | – " – |
| [16] | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | – " – | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо |
| [17] | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | То же |
| Плацебо-контролируемые исследования продолжительностью < 1 года | | | | |
| [18] | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов |
| [19] | То же | То же | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Орофарингеальный кандидоз |
| [20] | – " – | – " – | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов |
| [21] | – " – | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Отсутствие достоверной динамики анализируемого параметра в группах пациентов, получавших иГКС и плацебо | Динамика индекса массы тела |
| [22] | – " – | Достоверное повышение качества жизни в группе пациентов, получавших иГКС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов | Достоверные замедление скорости падения ОФВ ₁ и снижение частоты обострений и побочных эффектов |
| [23] | – " – | То же | То же | То же |

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

иГКС / ДДБА / ДДАХП vs иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА / ДДАХП vs ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ. Производилась оценка влияния на функцию легких, частоту обострения, частоту нежела-

тельных явлений и смертность. В табл. 2 представлены сведения РКИ KRONOS, ETHOS, IMPACT, TRIBUTE и TRILOGY [10, 30, 32].

*Таблица 2
Данные рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности применения комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов vs длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов [10, 30–33]*

*Table 2
Data from a randomized controlled study evaluating the efficacy and safety of a combination of inhaled glucocorticosteroids / long-acting β_2 -agonists / long-acting anticholinergics vs long-acting β_2 -agonists / long-acting anticholinergics [10, 30–33]*

| МНН | БУД / ФОР / ГЛИ | | ФФ / ВИЛ / УМЕК | БДП / ФОР / ГЛИ | |
|--|--|--|--|---|---|
| | РКИ | ETHOS | KRONOS [30] | IMPACT [10] | TRIBUTE [31] |
| Комбинация для непрямого сравнения | vs ДДБА / ДДАХП | vs ДДБА / ДДАХП | vs ДДБА / ДДАХП | vs ДДБА / ДДАХП | vs иГКС / ДДБА |
| Число участников всего, л | 8 509 | 1 896 | 10 355 | 1 532 | 1 367 |
| Критерии включения: | | | | | |
| • ХОБЛ с выраженными симптомами (CAT ≥ 10) | С анамнезом обострений | С анамнезом обострений и без такового | С анамнезом обострений | С анамнезом обострений | С анамнезом обострений |
| ПБ ОФВ ₁ , %дож. | 25–65 | 25–85 | ≤ 80 | < 50 | < 50 |
| Умеренное или тяжелое обострение за последний год | ≥ 1 (при ПБ ОФВ ₁ $< 50\%$) ≥ 2 умеренных / ≥ 1 тяжелое (при ПБ ОФВ ₁ $\geq 50\%$) | – | ≥ 1 (при ПБ ОФВ ₁ $< 50\%$) ≥ 2 умеренных / ≥ 1 тяжелое (при ОФВ ₁ $\geq 50–80\%$) | ≥ 1 | ≥ 1 |
| Исключение пациентов, ранее получавших тройную терапию | Нет | Нет | Нет | Да | Да |
| Терапия ХОБЛ на момент включения в исследование | ≥ 2 ингаляционных базисных препаратов в течение ≥ 6 нед. | – | ДДАХП, ДДБА или иГКС Монотерапия или комбинированная терапия | иГКС / ДДБА иГКС / ДДАХП, ДДБА / ДДАХП или ДДАХП ≥ 2 мес. | иГКС / ДДБА иГКС / ДДАХП, ДДБА / ДДАХП или ДДАХП ≥ 2 мес. |
| Первичная конечная точка | Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ | Изменение ОФВ ₁ до бронходилатации | Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ | Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ | Частота умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ |
| Вторичные конечные точки | Частота тяжелых обострений ХОБЛ Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ Терапия для купирования приступов Изменение по шкале SGRQ и суммарный балл Время до смерти (все причины) TDI баллы ЕХАСТ суммарный балл | Частота тяжелых обострений ХОБЛ Изменение по шкале SGRQ и суммарный балл Влияние на выраженности симптомов | Частота тяжелых обострений ХОБЛ SGRQ суммарный балл Изменение ОФВ ₁ Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ Время до 1-го умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл | Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ Частота и время до первого тяжелого обострения ХОБЛ Изменение ОФВ ₁ Изменение по шкале SGRQ Терапия для купирования приступов ЕХАСТ суммарный балл CAT суммарный балл | Время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ Частота и время до первого тяжелого обострения ХОБЛ Изменение ОФВ ₁ Изменение по шкале SGRQ Терапия для купирования приступов ЕХАСТ суммарный балл CAT суммарный балл |

Продолжение табл. 2 см. на стр. 80

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 79

| Исследуемая популяция (пациенты) | С анамнезом обострений и без такового ≥ 2 ингаляционных препаратов | С анамнезом обострений и без такового ≥ 2 ингаляционных препаратов | ≥ 1 обострения ≥ 2 ингаляционных препаратов | ≥ 1 обострения | ≥ 1 обострения |
|--|--|--|---|---|---|
| Дизайн исследования: терапия | | | | | |
| иГКС / ДДБА / ДДАХП | БУД / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 320 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки 160 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки | БУД / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 320 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки 160 / 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки | ФФ / ВИЛ / УМЕК ДПИ 100 / 62,5 / 25 мкг 1 раз в сутки | БДП / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 174 / 10 / 18 мкг 2 раза в сутки | БДП / ФОРМ / ГЛИ ДАИ 174 / 10 / 18 мкг 2 раза в сутки |
| ДДАХП / ДДБА | ГЛИ / ФОРМ ДАИ 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки | ГЛИ / ФОРМ ДАИ 14,4 / 10 мкг 2 раза в сутки | УМЕК / ВИЛ ДПИ 62,5 / 25 мкг 1 раз в сутки | ИНД / ГЛИ ДПИ 85 / 43 мкг 1 раз в сутки | ИНД / ГЛИ ДПИ 85 / 43 мкг 1 раз в сутки |
| иГКС / ДДБА | БУД / ФОРМ ДАИ 320 / 10 мкг 2 раза в сутки | БУД / ФОРМ ДАИ 320 / 10 мкг 2 раза в сутки | ФФ / ВИЛ ДПИ 100 / 25 мкг 1 раз в сутки | – | – |
| Длительность, недели | 24 | 24 | 52 | 52 | 52 |
| Результаты | | | | | |
| Обострения ХОБЛ, %: | | | | | |
| Умеренное или тяжелое | –24* | –52* | –25* | –15* | –23* |
| Тяжелое | –16** | –64** | –34* | –21** | – |
| Функция легких: | | | | | |
| Изменение ОФВ ₁ , (мл) [#] | 55* | 22* | 54* | 20** | 81* |
| Симптомы: | | | | | |
| Изменение по шкале SGRQ | –1,6* | –1,2*** | –1,8* | –1,7* | – |
| Время до (при терапии или без таковой), % | –46*** | – | –28#*** | – | – |
| Время до (только на терапии), % | –50*** | – | –42#*** | –28** | – |

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; БДП – беклометазона дипропионат; БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ФФ – флутиказона фураат; ГЛИ – гликопирроний; ИНД – индакатерол; УМЕК – умеклидиний; ВИЛ – вилантерол, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; EXACT – шкала оценки обострений ХОБЛ; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; TDI (Transition Dyspnea Index) – динамический индекс одышки; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ПБ – преbronходилатационный; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; * – статистически значимо; ** – статистически незначимо; *** – значимо при нескорректированном p; # – vs ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β₂-агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов; # – в публикации описано как значимая.
Note: *, statistically significant; **, statistically insignificant; ***, significant for unadjusted p; #, vs inhaled glucocorticosteroids/long-acting β₂-agonists/long-acting anticholinergics; #, The publication is described as significant.

В группы сравнения при проведении РКИ включены пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, обращалось также внимание на уровень эозинофилов в периферической крови и сопутствующую БА.

При анализе результатов РКИ KRONOS, ETHOS, IMPACT, TRIBUTE о влиянии тройной терапии vs ДДБА / ДДАХП на частоту ежегодных обострений ХОБЛ установлено, что представленные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП (БДП / ФОРМ / ГЛИ, ФФ / ВИЛ / УМЕК и БУД / ФОРМ / ГЛИ) обладают преимуществом по сравнению с ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты развития обострений ХОБЛ на 15–52 % у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (рис. 3) [10, 30, 31]. При этом в РКИ KRONOS и ETHOS, в которых исследовалась тройная комбинация БУД / ФОРМ / ГЛИ, продемонстрировано максимальное снижение числа обострений – 52 и 24 % соответственно [30].

Также доказано превосходство применения тройных фиксированных сочетаний иГКС / ДДБА / ДДАХП по отношению к иГКС / ДДБА при анало-

гичных по тяжести случаях ХОБЛ; при этом продемонстрировано снижение частоты обострений от 13 до 23 % [10, 30, 32]. В частности, применение комбинации БУД / ФОРМ / ГЛИ привело к снижению частоты обострений в РКИ KRONOS и ETHOS на 18 и 13 % соответственно (рис. 4) [10, 30, 32].

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения при терапии тройной комбинацией иГКС / ДДБА / ДДАХП снижается частота обострений, улучшается качество жизни, сохраняется функция легких, тем самым демонстрируется благоприятный профиль безопасности. Эффективность тройных комбинаций иГКС / ДДБА / ДДАХП в отношении улучшения функции легких и качества жизни по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДБА / ДДАХП и монотерапией ДДАХП нашло подтверждение в последней редакции программы GOLD (2021) (уровень доказательств А) [2].

На практике пациенты с ХОБЛ сталкиваются не только с проблемами выраженности симптомов и возникновения обострения, но и с затруднением

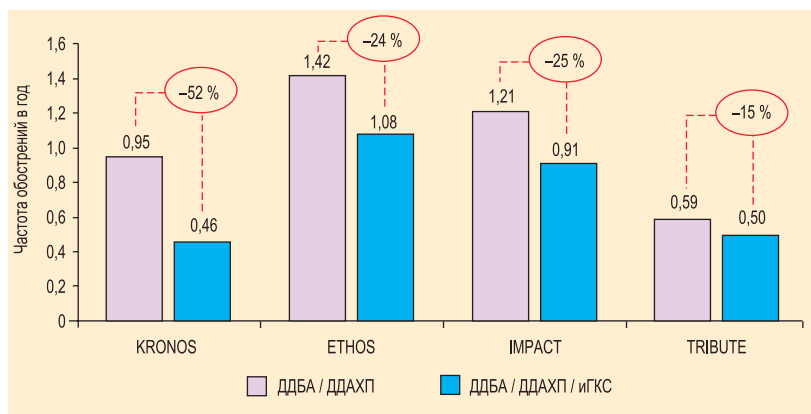


Figure 3. Effect of combination of long-acting β_2 -agonists/long-acting anticholinergics vs a combination of long-acting β_2 -agonists/long-acting anticholinergics/inhaled corticosteroids on the incidence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Рис. 3. Влияние терапии комбинацией длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов по сравнению с комбинацией длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов / ингаляционных глюкокортикостероидов на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

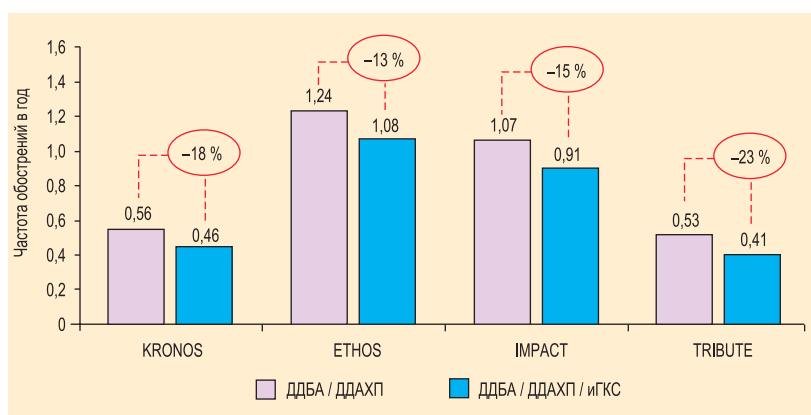


Figure 4. Effect of therapy with a combination of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists versus a combination of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists/long-acting anticholinergics on the incidence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Рис. 4. Влияние терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов по сравнению с комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких
Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

выполнения ингаляционного маневра из-за малой мощности вдоха и проблемами с устройствами доставки. Исторически первые ингаляционные препараты имели форму доставки в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), поэтому пациенты с большим стажем заболевания умеют правильно пользоваться именно ДАИ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ, у пациентов с тяжелым течением заболевания рекомендуется отдавать предпочтение ДАИ (в т. ч. со спейсером) или жидкостному ингалятору [6].

Одной из ведущих причин неэффективности терапии ХОБЛ является использование ДАИ с закончившимся лекарственным средством в ингаляторе [33]. Кардинально решает данную проблему ДАИ со счетчиком доз. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый и единственный ДАИ, содержащий известную молекулу БУД / ФОРМ, со счетчиком доз – БУД / ФОРМ Рапихалер®^{1,2}. БУД /

ФОРМ Рапихалер® ранее зарегистрирован более чем в 50 странах мира, в т. ч. США, Израиле, Франции, Италии, Австрии, Швеции и др. Важным преимуществом системы доставки Рапихалер® является наличие специального защитного колпачка, прикрепленного гибким фиксатором к корпусу ингалятора, предупреждающего случайное высвобождение дозы¹.

Исследование эффективности и безопасности БУД / ФОРМ Рапихалер® у пациентов с ХОБЛ проводилось в РКИ SUN и SHINE [34, 35]. Целью этих исследований являлось изучение эффективности препарата БУД / ФОРМ в форме ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг и 80 / 4,5 мкг / доза по сравнению с плацебо и ФОРМ Турбухалер® 4,5 мкг. В исследовании SHINE также проводилось сравнение с БУД ДАИ 160 мкг / доза в сочетании или без ФОРМ Турбухалер® 4,5 мкг [35]. Все препараты применялись по 2 ингаляции 2 раза в день.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер® 80 / 4,5 мкг / доза, в дозировке 160 / 4,5 мкг (аэрозоль для ингаляций дозированный) с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.19 (переоформлено 05.03.20).

² Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [Дата доступа: 15.10.19].

Таблица 3
Характеристики рандомизированного контролируемого исследования SUN и SHINE [34, 35]
Table 3
Characteristics of randomized controlled trial SUN and SHINE [34, 35]

| | РКИ SUN [34] | РКИ SHINE [35] |
|--|---|--|
| Число участников, n | 1 964 | 1 704 |
| Исследуемая популяция | ХОБЛ тяжелой степени | ХОБЛ тяжелой степени |
| Средний возраст пациентов, годы | | 63 |
| Группы сравнения | <ul style="list-style-type: none"> • БУД / ФОРМ ДАИ 160 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день • БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день • ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день • Плацебо 2 раза в день | <ul style="list-style-type: none"> • БУД / ФОРМ ДАИ 160 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день • БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза 2 дозы 2 раза в день • ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день • БУД ДАИ 160 мкг 2 дозы 2 раза + ФОРМ ДПИ 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день • БУД ДАИ 160 мкг 2 дозы 2 раза в день • Плацебо 2 раза в день |
| Продолжительность исследования, месяцы | 13 | 7 |
| Конечные точки | ОФВ ₁ до использования бронхолитического препарата, влияние на частоту обострений, опросник SGRQ | |
| Средний ОФВ ₁ до начала терапии | 1,04–1,05 л, или 34 % _{допж.} | |

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; * – тяжелое обострение определено как ухудшение хронической обструктивной болезни легких, при котором потребовались пероральный прием глюкокортикоидов и / или госпитализация.

Note: *, severe exacerbation is defined as worsening of chronic obstructive pulmonary disease, which required oral glucocorticosteroids and/or hospitalization.

Результаты РКИ SUN и SHINE представлены в табл. 3 [34, 35].

Через 12 мес. терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг и БУД / ФОРМ ДАИ 80 / 4,5 мкг / доза (2 дозы 2 раза в день) продемонстрировано улучшение ОФВ₁ через 1 ч после введения дозы

по сравнению с ФОРМ ДПИ ($p < 0,001$) и плацебо ($p < 0,001$) [34].

Максимальное увеличение ОФВ₁ наблюдалось спустя 2 ч после ингаляции, клинически значимое улучшение этого показателя сохранялось на протяжении 12 ч (рис. 5) [34].

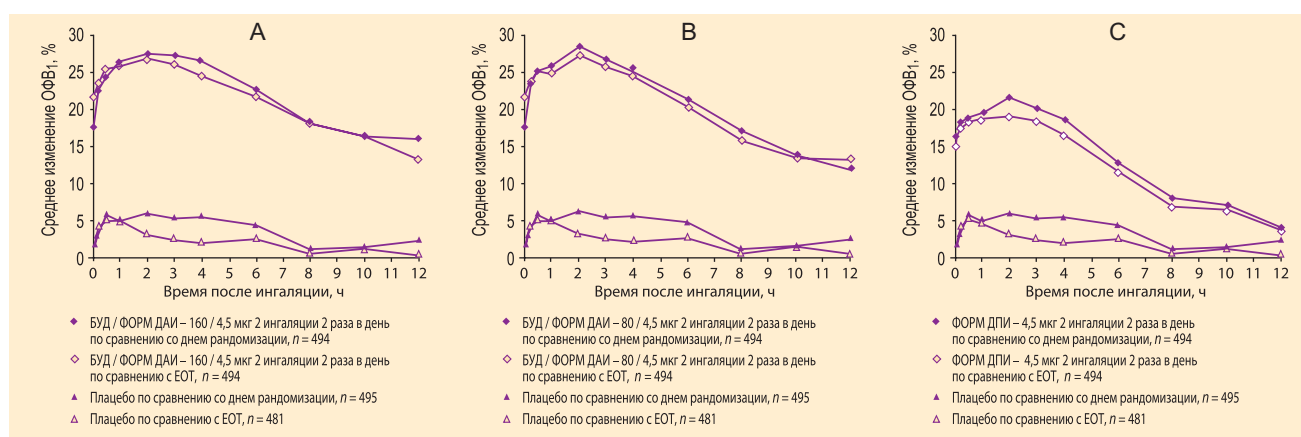


Рис. 5. Результаты исследования SUN: влияние комбинации будесонид / формотерола фумарат и формотерола фумарат на показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после ингаляции исследуемого препарата [37]: А – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 160 / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день по сравнению с исходным уровнем и плацебо; В – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 80 / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день по сравнению с исходным уровнем и плацебо; С – среднее изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 12 ч после рандомизации и в конце терапии для комбинации будесонид / формотерола фумарат 160 / 4,5 мкг 1 доза 2 раза в день в конце терапии по сравнению с исходным уровнем и плацебо

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии.

Figure 5. Results of the SUN study: the effect of the combination of budesonide/formoterol fumarate and formoterol fumarate alone on the forced expiratory volume in 1 second 12 hours after inhalation of the study drug [37]: A, the mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for a combination of budesonide/formoterol fumarate 160/4.5 µg 2 doses 2 times a day compared to baseline and placebo; B, the mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for the combination of budesonide/formoterol fumarate 80/4.5 µg 2 doses × 2 times a day compared to baseline and placebo; C, mean change in forced expiratory volume in 1 second 12 hours after randomization and at the end of therapy for the combination budesonide/formoterol fumarate 160/4.5 µg 1 dose × 2 times a day compared to baseline and placebo

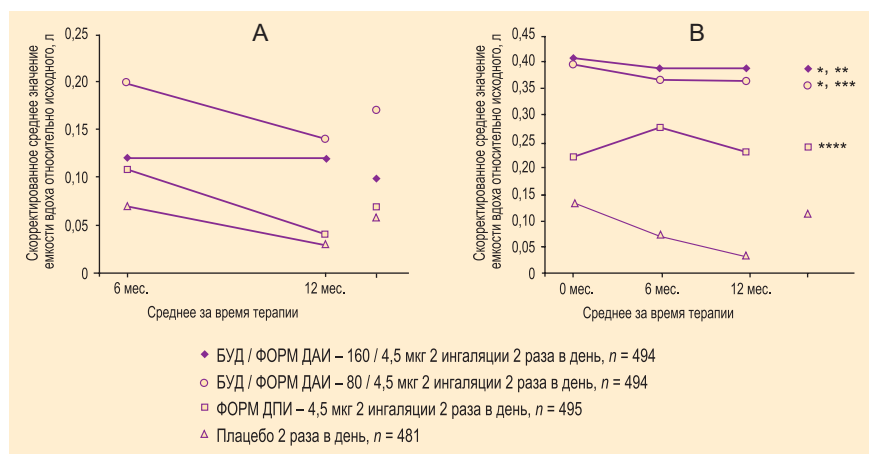


Figure 6. Results of the SUN clinical study: the change in the mean inspiratory capacity during therapy with a combination of budesonide/formoterol fumarate and formoterol fumarate alone: A, before; B, 1 hour after inhalation of the study drug [34]

Note: *, $p < 0.001$ compared with placebo; **, $p = 0.01$ compared with formoterol fumarate; ***, $p < 0.05$ compared with formoterol fumarate; ****, $p < 0.01$ compared with placebo.

Рис. 6. Результаты исследования SUN: изменение среднего значения емкости вдоха на фоне терапии комбинацией будесонид / формотерола фумарат и формотерола фумаратом: А – до, В – через 1 ч после ингаляции исследуемого препарата [34]

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии; * – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо; ** – $p = 0,01$ по сравнению с формотерола фумаратом; *** – $p < 0,05$ по сравнению с формотерола фумаратом; **** – $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

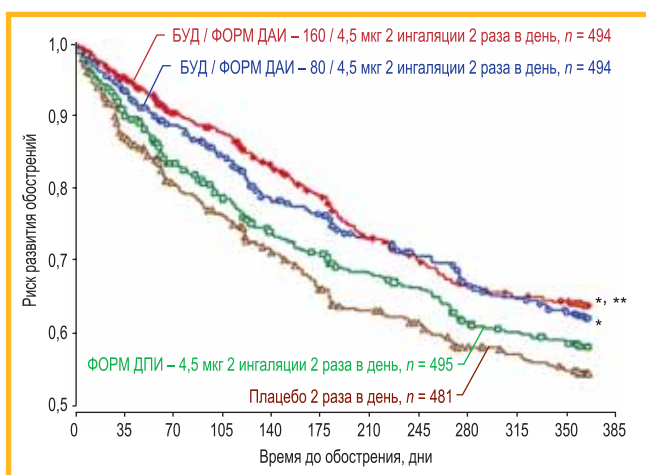


Рис. 7. Результаты исследования SUN: кривая Каплана–Майера – время до развития первого обострения [34]

Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; * – $p < 0,004$ по сравнению с плацебо; ** – $p = 0,026$ по сравнению с формотерола фумаратом.

Figure 7. Results of the SUN clinical study: Kaplan–Meier curve, time to the first exacerbation [34]

Note: *, $p < 0.004$ compared with placebo; **, $p = 0.026$ compared with formoterol fumarate.

Что касается влияния на емкость вдоха, то здесь следует отметить, что при терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день продемонстрирован не только рост данного показателя, но и удержание достигнутых значений через 1 ч после ингаляции (рис. 6, 7) [34].

Одной из конечных точек РКИ SHINE является динамика по опроснику качества жизни SGRQ [35]. На фоне терапии БУД / ФОРМ ДАИ в дозировке 160 / 4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо, БУД и ФОРМ: плацебо – 3,12 единицы ($p = 0,003$), БУД – 2,42 единицы ($p = 0,024$), ФОРМ – 2,56 единицы ($p = 0,017$) (рис. 8) [35].

По результатам РКИ SUN и SHINE показано, что при использовании БУД / ФОРМ Рапихалер® у пациентов с ХОБЛ достигается рост спирометрических показателей, улучшается качество жизни, увеличивается время до 1-го обострения ХОБЛ [34, 35]. Также продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности БУД / ФОРМ Рапихалер® [34, 35].

С учетом показаний применения иГКС у пациентов с ХОБЛ целесообразно назначение БУД / ФОРМ

Рапихалер® в дозировке 160 / 4,5 мкг в следующих случаях:

- у больных, предпочитающих использовать ДАИ;
- у лиц, которым важны ощущения, «интуитивная обратная связь» от ингалятора (ощущение, звук аэрозольной ингаляции, перемещение счетчика) [2, 9];
- у пациентов со сниженной силой вдоха (слабым инспираторным потоком), например, с ХОБЛ тяжелого течения, пожилых лиц, при ожирении, отсутствии возможности создать нужную силу вдоха, достаточной для дезагрегации препарата из ДПИ [36, 37];
- при сочетании БА и ХОБЛ [36, 37].

Заключение

Тройные комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП имеют преимущества по сравнению с комбинациями иГКС / ДДБА и ДДБА / ДДАХП у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в отношении снижения риска обострений, регресса симптомов заболевания и улучшения качества жизни. По результатам ряда исследований продемонстрирована целесообразность применения тройных комбинаций

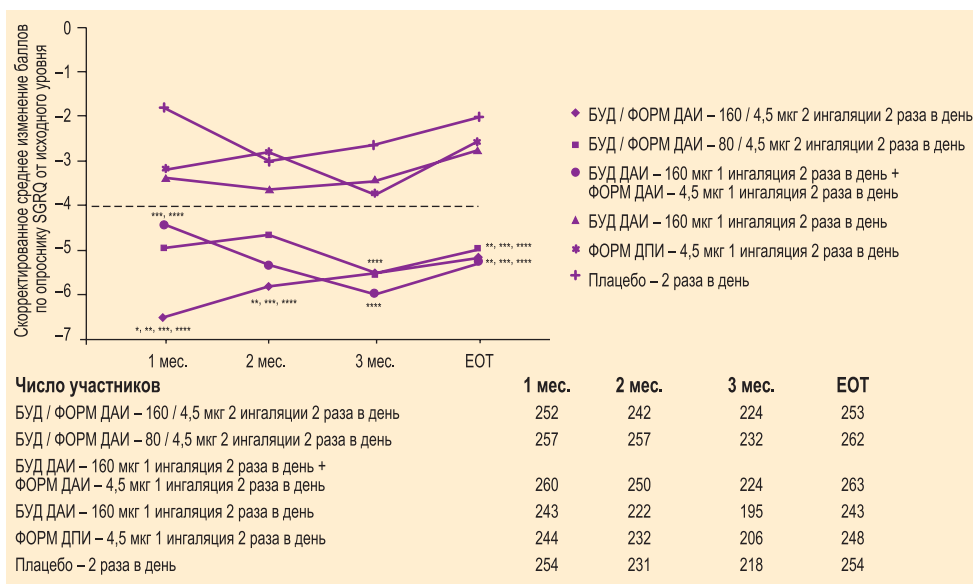


Figure 8. Results of the SHINE clinical study: changes of SGRQ score from baseline to 1, 2, 6 months and the end of therapy. Baseline was defined as the last post-randomisation pre-dose estimate in the study [35]

Note: *, $p < 0.05$ compared with budesonide via a metered-dose aerosol inhaler + formoterol fumarate via a metered-dose powder inhaler; **, $p < 0.05$ compared with budesonide via a metered-dose aerosol inhaler; ***, $p < 0.05$ compared with formoterol fumarate via a metered-dose powder inhaler; ****, $p < 0.05$ compared with placebo.

Рис. 8. Результаты исследования SHINE: динамика изменений по опроснику SGRQ от исходного уровня к 1, 2, 6-му месяцам и окончанию терапии. Исходный уровень определен как последняя оценка перед первой дозой в рамках исследования после рандомизации [35] Примечание: БУД – будесонид; ФОРМ – формотерола фумарат; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия; MID (minimal important difference) – минимальная клинически значимая разница; ЕОТ (end of treatment) – окончание терапии; * – $p < 0,05$ по сравнению с будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор + формотерола фумарат через дозированный порошковый ингалятор; ** – $p < 0,05$ по сравнению с будесонидом через дозированный аэрозольный ингалятор; *** – $p < 0,05$ по сравнению с формотерола фумаратом через дозированный порошковый ингалятор; **** – $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

ций иГКС / ДДБА / ДДАХП у больных с выраженными симптомами ХОБЛ и повторяющимися обострениями. Персонализированный подход к терапии ХОБЛ позволит добиться снижения числа обострений, замедлить падение функции легких, повысить качество жизни пациентов.

Литература

- World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: July 21, 2020].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: July 21, 2020].
- Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
- Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 603–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Российское респираторное общество. ХОБЛ: Федеральные клинические рекомендации. 2018. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf [Дата обращения: 31.10.20].
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115.
- Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/1399-3003.01586-2018.
- Yoon J.K., Lee J.K., Lee C.H. et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2061–2070. DOI: 10.2147/COPD.S258353.
- Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
- Лещенко И.В., Баранова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы). *Consilium Medicum.* 2016; 18 (11): 8–18.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
- Vestbo J., Sørensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.

15. The Lung Health Study Research Group: (Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (26): 1902–1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
16. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
17. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
18. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax.* 2002; 57: 799–803. DOI: 10.1136/thorax.57.9.799.
19. Hanaia N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest.* 2003; 124 (3): 834–843. DOI: 10.1378/chest.124.3.834.
20. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1592–1596. DOI: 10.1164/rccm.2105025.
21. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091. DOI: 10.1164/rccm.2112055.
22. Paggiaro L.P., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet.* 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)03471-5.
23. Thompson W.H., Carvalho P., Souza J.P., Charan N.B. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD. *Lung.* 2002; 180 (4): 191–201. DOI: 10.1007/s004080000093.
24. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
25. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003; 58 (7): 589–593. DOI: 10.1136/thorax.58.7.589.
26. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
27. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
28. Rebordosa C., Plana E., Aguado J. et al. GOLD assessment of COPD severity in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2019; 28 (2): 126–133. DOI: 10.1002/pds.4448.
29. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015; 147 (4): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.14-0655.
30. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
31. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
32. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
33. Sander N., Fusco-Walkert S.J., Harder J.M., Chipps B.E. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 34–38. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61366-x.
34. Rennard S.I., Tashkin D.P., McElhattan J. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs.* 2009; 69 (5): 549–565. DOI: 10.2165/00003495-200969050-00004.
35. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs.* 2008; 68 (14): 1975–2000. DOI: 10.2165/00003495-200868140-00004.
36. Broeders M.E., Sanchis J., Levy M.L. et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 76–82. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00025.
37. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00010.

Поступила 03.12.20

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: July 21, 2020].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 GOLD Reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: July 21, 2020].
3. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M. et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3255–3262. DOI: 10.2147/COPD.S142997.
4. Leshchenko I.V. [Possibilities and limitations of the use of inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2018;

- 28 (5): 603–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612 (in Russian).
5. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 6. Russian Respiratory Society. [COPD: National clinical guidelines. 2018]. Accessed at: https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf [Accessed: 31.10.20].
 7. Anaev E.H., Chuchalin A.G. [Pulmonary eosinophilia: diagnosis, approaches to therapy]. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
 8. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801586. DOI: 10.1183/1399-3003.01586-2018.
 9. Yoon J.K., Lee J.K., Lee C.H. et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2020; 15: 2061–2070. DOI: 10.2147/COPD.S258353.
 10. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhale triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
 11. Leshchenko I.V., Baranova I.I. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review)]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 8–18 (in Russian).
 12. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
 13. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
 14. Vestbo J., Sørensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.
 15. The Lung Health Study Research Group: (Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (26): 1902–1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
 16. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
 17. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81. DOI: 10.1183/09031936.03.00031402.
 18. Gizycki M.J., Hattotuwa K.L., Barnes N., Jeffery P.K. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax*. 2002; 57: 799–803. DOI: 10.1136/thorax.57.9.799.
 19. Hanaan N.A., Darken P., Horstman D. et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. 2003; 124 (3): 834–843. DOI: 10.1378/chest.124.3.834.
 20. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1592–1596. DOI: 10.1164/rccm.2105025.
 21. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (8): 1084–1091. DOI: 10.1164/rccm.2112055.
 22. Paggiaro L.P., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 773–780. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)03471-5.
 23. Thompson W.H., Carvalho P., Souza J.P., Charan N.B. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD. *Lung*. 2002; 180 (4): 191–201. DOI: 10.1007/s004080000093.
 24. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
 25. Spencer S., Jones P.W. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003; 58 (7): 589–593. DOI: 10.1136/thorax.58.7.589.
 26. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
 27. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
 28. Rebordosa C., Plana E., Aguado J. et al. GOLD assessment of COPD severity in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2019; 28 (2): 126–133. DOI: 10.1002/pds.4448.
 29. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015; 147 (4): 999–1007. DOI: 10.1378/chest.14-0655.
 30. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
 31. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
 32. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting

- β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
33. Sander N., Fusco-Walkert S.J., Harder J.M., Chipps B.E. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (1): 34–38. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61366-x.
34. Rennard S.I., Tashkin D.P., McElhattan J. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs*. 2009; 69 (5): 549–565. DOI: 10.2165/00003495-200969050-00004.
35. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: Results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs*. 2008; 68 (14): 1975–2000. DOI: 10.2165/00003495-200868140-00004.
36. Broeders M.E., Sanchis J., Levy M.L. et al. The ADMIT series – issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (2): 76–82. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00025.
37. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00010.

Received: December 03, 2020

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry

of Russia, Chief Researcher, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthisiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Мещерякова Анастасия Сергеевна – региональный медицинский советник по пульмонологии Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (904) 985-26-44; e-mail: kas_ekb@mail.ru

Anastasiya S. Meshcheryakova, Medical Scientific Liaison, Respiratory & Immunology Ural, “AstraZeneca Pharmaceuticals” Limited Liability Company; tel.: (904) 985-26-44; e-mail: kas_ekb@mail.ru