

Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, И.В.Лещенко⁵, С.И.Овчаренко¹, Е.И.Шмелев⁶, М.Миравитлс⁷

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 7 – Университетская клиника Валь д'Эброн, Научно-исследовательский институт Валь д'Эброн (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Барселона, Испания

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arhipov@gmx.us

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры физиотри, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Миравитлс Марк – доктор медицины, профессор Университетской клиники Валь д'Эброн, Научно-исследовательский институт Валь д'Эброн (VHIR), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Барселона, Испания; <https://orcid.org/0000-0002-9850-9520>; e-mail: mmiravittles@vhebron.net

Резюме

Роль ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в современных клинических рекомендациях ограничена. Хотя оптимальное соотношение польза / риск и может быть достигнуто в специфических популяциях этих больных, однако в реальной клинической практике врачи зачастую не следуют клиническим рекомендациям и многие пациенты с ХОБЛ получают иГКС необоснованно. Наряду с отсутствием эффективности применение иГКС может быть связано с возможными рисками, которые могут превосходить потенциальную пользу от применения препаратов этого класса у больных ХОБЛ. Эти данные диктуют необходимость разработки простого и удобного алгоритма для врачей по отмене иГКС у пациентов, которым применение препаратов этого класса не показано. В настоящей статье анализируются исследования, посвященные эффективности и безопасности иГКС, а также доступные данные по отмене иГКС у пациентов с ХОБЛ. На основании актуальных данных международной группой экспертов разработан простой и удобный алгоритм по отмене иГКС у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды, отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, бронходилататоры длительного действия, алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Миравитлс М. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345

Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Igor V. Leshchenko⁵, Svetlana I. Ovcharenko⁶, Evgeniy I. Shmelev⁶, Marc Miravittles⁷

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – N.N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;

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

6 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;

7 – University Hospital Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Cibernet de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arkipov@gmx.us

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>; tel.: (343) 246-44-75; leshchenkoiv@yandex.ru

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfik@mail.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Pneumology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Cibernet de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain; <https://orcid.org/0000-0002-9850-9520>; e-mail: mmiravittles@vhebron.net

Abstract

According to current clinical guidelines, a role of inhaled corticosteroids (ICS) in the management of patients with COPD is limited. The optimal benefit/risk ratio could be achieved only in specific populations of patients with COPD. In a real life, physicians often do not follow clinical guidelines, and ICS are overprescribed. In addition to the lack of effectiveness, there are possible risks of ICS use. Regarding to this, there is a need to develop a simple and convenient algorithm for ICS withdrawal in the population of COPD patients who do not fit criteria for therapy with ICS. Clinical studies on efficacy and safety of ICS and available data on ICS withdrawal in patients with COPD are analyzed in this article. An international expert panel developed a simple and convenient algorithm for withdrawal of ICS in patients with COPD based on published data.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled drugs, inhaled corticosteroids, withdrawal of inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, ICS withdrawal algorithm.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Miravittles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 334–345 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее хроническое заболевание легких, характеризующееся стойкой бронхиальной обструкцией и проявляющееся одышкой, хроническим кашлем и выделением мокроты [1]. Хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе патогенеза ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2].

В настоящее время подходы к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ претерпевают существенные изменения [3]. По данным многочисленных исследований доказано, что при применении иГКС у больных ХОБЛ в виде фиксированных комбинаций с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) достоверно уменьшается число обострений ХОБЛ, в среднем – на 25 % [4]. Кроме того, получены данные, что при терапии иГКС замедляется прогрессирование ХОБЛ [5], а также улучшается прогноз у пациентов с ХОБЛ

определенных групп [6]. Согласно международным клиническим рекомендациям, терапия иГКС рекомендована только больным ХОБЛ с высоким риском развития повторных обострений, которые недостаточно контролируются длительно действующими бронходилататорами [1].

Необходимо учитывать, что иГКС при ХОБЛ эффективны далеко не у всех пациентов. Например, J.H.Lee et al. представлены результаты исследования, согласно которым больные с различными фенотипами ХОБЛ по-разному отвечают на терапию иГКС / ДДБА. Доказано, что терапия иГКС / ДДБА не дает значительных функциональных и клинических преимуществ по сравнению с ДДБА у пациентов с эмфизематозным фенотипом заболевания [7]. С точки зрения влияния иГКС на процесс воспаления в дыхательных путях необходимо отметить, что воспаление при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер [8, 9], а нейтрофильное воспаление не только не поддается терапии иГКС, но и в сочетании с бактериальными

инфекциями при терапии иГКС увеличивается риск неблагоприятных последствий [10, 11].

Согласно положениям Глобальной стратегии по лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), рекомендуется использование иГКС в качестве стартовой терапии пациентов с ХОБЛ группы D с ≥ 2 умеренными обострениями или 1 обострением, приводящим к госпитализации за прошедший год и с абсолютным количеством эозинофилов крови > 300 кл / мкл; иГКС также рекомендуются как вариант увеличения объема терапии у пациентов с ХОБЛ с продолжающимися обострениями на фоне приема длительно действующих бронходилататоров (в монотерапии и комбинации) и абсолютным числом эозинофилов в крови > 100 кл / мкл [1].

В реальной жизни врачи часто не следуют клиническим рекомендациям, и, по данным нескольких наблюдательных исследований, проведенных в разных странах, иГКС назначаются больным избыточно – их получают до 70 % всех пациентов с ХОБЛ, в т. ч. групп А и В по классификации GOLD (до 35 % больных) [12]. Согласно результатам недавно проведенного российского исследования SUPPORT, у пациентов с ХОБЛ в реальной практике число назначений также необоснованно велико – в группе В иГКС получали 33 % больных [13].

Понимание того, что у многих пациентов с ХОБЛ терапия иГКС назначена необоснованно, привело к предложению отменить иГКС у ряда пациентов, в результате чего возможно уменьшить риски побочных эффектов данной терапии, а также снизить затраты на лечение [3, 11, 14].

В статье представлен алгоритм, разработанный международной группой экспертов. Выбор экспертов для включения в группу основан на их исследовательской деятельности в области ХОБЛ и их предыдущих публикациях в рецензируемых журналах. Группой экспертов определены данные в отношении эффективности / неэффективности иГКС, возможных побочных эффектов, связанных с их использованием, и критерии отмены иГКС. Для обсуждения различных публикаций по отмене иГКС, которые рассматривались всеми членами рабочей группы, заседание группы экспертов проводилось 3 раза в течение 6 мес. Эксперты оценивали, могут ли эти данные повлиять на разработку алгоритма. Затем эксперты достигли консенсуса относительно того, следует ли принимать во внимание данные, представленные в анализируемых статьях, и могут ли они служить основанием, поддерживающим алгоритм отмены иГКС. В отсутствие консенсуса окончательное решение принималось простым большинством голосов.

Доказательная база эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких

По данным ранних исследований применения иГКС у больных ХОБЛ не выявлено способности этих препаратов оказывать положительное влияние на функ-

циональные показатели легких и выраженность симптомов [15]. Однако при оценке дополнительных конечных точек в исследовании ISOLDE [16] отмечена способность флутиказона пропионата снижать число обострений у больных ХОБЛ со среднетяжелой / тяжелой степенью ограничения воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 50 %_{долж.}) [17]. В дальнейшем способность предотвращать обострения ХОБЛ доказана для целого ряда иГКС [18], причем оказалось, что эти препараты эффективны не только в высоких, но и в средних дозах [19].

Ряд исследований посвящен проверке гипотезы о том, что при приеме иГКС снижается число обострений и одновременно может уменьшиться число летальных исходов и замедлиться прогрессирование ХОБЛ. Несмотря на значительный объем наблюдений длительностью до 3 лет, статистически корректно доказать эту гипотезу не удалось, хотя в исследованиях отмечалась небольшая тенденция к увеличению выживаемости у больных ХОБЛ, принимающих иГКС, по сравнению с плацебо [20, 21].

Поскольку иГКС не обладают необходимым для больных ХОБЛ бронхолитическим действием, дальнейшие исследования были сосредоточены на фиксированных комбинациях иГКС с ДДБА. Предполагалось, что комбинированная терапия позволит обеспечить хороший бронхолитический эффект и будет превосходить монотерапию бронхолитическими препаратами в плане профилактики обострений. Впрочем, подтвердить это положение в клинических исследованиях удавалось далеко не всегда. Например, по данным 3-летнего исследования TORCH показано, что у пациентов с предбронходилатационным $ОФВ_1 < 60$ %_{долж.} при приеме комбинации флутиказона пропионата / салметерола более эффективно предотвращались умеренные и тяжелые обострения ХОБЛ по сравнению с монотерапией салметеролом (отношение рисков (ОР) – 0,88), однако преимуществ данной терапии в отношении тяжелых обострений ХОБЛ не отмечено [20]. В исследовании INSTEAD различий по числу обострений между пациентами со среднетяжелым ограничением воздушного потока без обострений за предыдущий год, принимающими флутиказона пропионат / салметерол и индакатерол, не выявлено [22]. Наконец, при терапии другой фиксированной комбинацией – будесонид / формотерол достоверно снижалось число обострений по сравнению с приемом формотерола, но при этом влияние формотерола на риск обострения в этих исследованиях практически не отличалось от эффекта плацебо (у всех пациентов $ОФВ_1 < 50$ %_{долж.} и ≥ 1 обострения в течение 2–12 мес. до момента включения в исследование) [23, 24]. В итоге по данным метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований способность комбинаций иГКС / ДДБА снижать риск тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с назначением только ДДБА не продемонстрирована [25].

Гораздо реже в клинических исследованиях иГКС / ДДБА сравнивались по эффективности

с длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП). Но и в этом случае при наблюдении за больными, которые в течение 2 лет получали флутиказона пропионат / салметерол или тиотропия бромид, различий в частоте обострений ($ОФВ_1 < 50\%$ долж. и обострения ХОБЛ в анамнезе) не выявлено [26]. Однако при этом в группе больных, получающих флутиказона пропионат / салметерол, зарегистрировано достоверно больше обострений, связанных с острой респираторной инфекцией.

Неоднозначные результаты прямых сравнений иГКС / ДДБА с монотерапией бронхолитическими препаратами можно объяснить с 2 позиций. Во-первых, у ряда больных ХОБЛ может формироваться резистентность к действию иГКС [27], а во-вторых, на эффективность иГКС может оказывать принципиальное влияние характер воспаления в дыхательных путях больного. В частности, по данным дополнительного анализа ряда исследований выявлена взаимосвязь между эффективностью иГКС, с одной стороны, и числом эозинофилов в мокроте и крови больных ХОБЛ – с другой. Оказалось, что при низком числе эозинофилов комбинация флутиказона фуоат / вилантерол не отличается по эффективности от монотерапии вилантеролом, однако пропорционально с ростом числа эозинофилов в крови эффективность комбинации, содержащей иГКС, последовательно увеличивается [28]. Аналогичная тенденция прослеживается при сравнении комбинации экстрамелкодисперсного бекламетазона дипропионата / формотерола с формотеролом [29].

По данным исследования FLAME, в ходе которого сравнивалось число обострений ХОБЛ у больных, получающих комбинации флутиказон / салметерол или гликопирроний / индакатерол, показано, что в случае приема комбинации 2 бронхолитических препаратов в целом более эффективно снижается число обострений ($ОР = 0,88$ для общего числа рандомизированных пациентов (ITT-популяция)) [30]. Однако при дополнительном анализе в зависимости от числа эозинофилов в крови оказалось, что

у больных с высокой эозинофилией ($\geq 3\%$ и / или ≥ 150 кл / мкл) иГКС-содержащая комбинация не отличается от комбинации 2 бронхолитических препаратов по влиянию на число обострений [31].

Риски терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Использование иГКС у пациентов с ХОБЛ сопряжено с определенным риском развития нежелательных явлений (НЯ) [32]. К важным НЯ терапии иГКС относятся повышение риска развития пневмонии [33], туберкулеза и нетуберкулезных микобактериозов [34], остеопороза и переломов костей [35], плохой контроль над сахарным диабетом [36] и местные НЯ (кандидоз полости рта, осиплость голоса, кашель и др.). Перечень НЯ, возникающих у пациентов с ХОБЛ на фоне терапии иГКС, представлен в табл. 1.

По данным анализа рисков, связанных с терапией иГКС у пациентов с ХОБЛ, показано, что одной из наиболее частых проблем, рассматриваемых в связи с этим, является риск развития пневмонии. Согласно данным недавно опубликованного метаанализа *N.Horita et al.*, риск развития пневмонии у больных ХОБЛ повышается в среднем на 43 % при назначении иГКС / ДДБА по сравнению с ДДБА / ДДАХП (отношение шансов (ОШ) – 0,57; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,42–0,79) [37].

Доказано, что при длительном применении иГКС обладают иммуносупрессивной активностью в отношении клеточного звена иммунитета, при этом также повышается восприимчивость ко всем типам внутриклеточных инфекций. В связи с этим представляет интерес определить, связано ли использование иГКС с повышенным риском микобактериоза легких нетуберкулезной природы или туберкулеза. Установлено, риск нетуберкулезных микобактериозов ассоциирован с применением средней и высокой суточных дозы иГКС в течение 1 года [34]. При лечении больных ХОБЛ иГКС рассматриваются как фактор риска развития туберкулеза легких [34].

Таблица 1
Нежелательные эффекты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов и тип исследований

Table 1
Adverse events related with inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease in different trials

Нежелательные явления	Когортные исследования случай–контроль	Популяционные исследования	Рандомизированные клинические исследования	Систематические обзоры и метаанализы
Пневмония	+	+	+	+
Туберкулез	+	+		+
Нетуберкулезные микобактериозы		+		
Сахарный диабет	+	+		+
Переломы	+	+		+
Катаракта	+	+		+
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта		+		
Местные реакции (кандидоз, дисфония и др.)	+	+	+	+
Подкожные кровоизлияния	+		+	+

По результатам проспективных исследований влияния иГКС на минеральную плотность костей у больных ХОБЛ показаны неоднозначные результаты. В метаанализе, представленном *I.A. Yang et al.*, продемонстрировано отсутствие разницы в частоте переломов костей в группе иГКС по сравнению с плацебо [38]. В другом метаанализе, представленном 1 годом раньше *Y.K. Loke et al.*, показано, что использование иГКС приводит к повышению риска переломов костей на 19 % по сравнению с плацебо, хотя результат и не был статистически значимым [35].

По данным крупного когортного исследования [36], терапия иГКС ассоциирована с повышением на 34 % риска развития (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,29–1,39) и прогрессирования (ОШ – 1,34; 95%-ный ДИ – 1,17–1,53) сахарного диабета. Риск повышался по мере увеличения дозы иГКС и был максимальным у больных, принимавших дозы иГКС, эквивалентные дозе флутиказона $\geq 1\ 000$ мкг в сутки.

В открытых исследованиях показан умеренный риск развития катаракты при терапии иГКС, особенно при использовании высоких доз иГКС в течение длительного времени [39]. По данным метаанализа [40], для получения 1 такого НЯ необходимо пролечить 16 человек (*number needed to harm*) (95%-ный ДИ – 13–19).

Также следует упомянуть о повышенном риске рецидивирующих язвенных кровотечений у пациентов с ХОБЛ, принимающих иГКС [41].

У пожилых пациентов с ХОБЛ необходимо с особой осторожностью относиться к назначению иГКС, тщательно взвешивая ожидаемые выгоды и риски нежелательных эффектов, таких как развитие катаракты и сахарного диабета, пневмонии, остеопороза и переломов [42]. Более того, у пожилых пациентов возможны нарушения зрения, слуха и координации, которые могут препятствовать правильному использованию иГКС-содержащих ингаляционных устройств [42]. Таким образом, при назначении иГКС больным ХОБЛ следует учитывать пользу и риск возникновения НЯ, особенно у больных с повышенными факторами риска осложнений, связанных с иГКС.

Возможности отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: данные клинических исследований

Избыточное и необоснованное использование иГКС при ХОБЛ, а также высокий риск развития серьезных побочных эффектов терапии иГКС диктуют необходимость прекращения данной терапии у пациентов, у которых риск терапии превышает их положительные эффекты. Возможность отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ изучена в нескольких рандомизированных и нерандомизированных исследованиях (табл. 2).

В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (COPE и WISP) показано, что отмена иГКС (флутиказона пропионата) приводит к повы-

Таблица 2
Клинические исследования, по результатам которых изучались эффекты отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Table 2
Clinical trials underlie an analysis of inhaled corticosteroid withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Исследование	Дизайн	Число пациентов	Особенности пациентов	Группы сравнения	Длительность терапии иГКС	Отмена	Основные эффекты
COPE [43]	6-месячное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	244	Среднетяжелая / тяжелая ХОБЛ (добронхидилационный ОФВ ₁ – 25–80 % _{допж.})	ФП vs плацебо	ФП в течение 4-месячного <i>run-in</i> -периода	Одномоментная отмена во время рандомизации	Раннее развитие обострений на фоне плацебо (ОР – 1,5; 95%-ный ДИ – 1,05–2,1)
			Отсутствие обострений в течение 1 мес. до включения				
COSMIC [45]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	373	Среднетяжелая / тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ – 30–70 % _{допж.})	САЛ / ФП vs САЛ	САЛ / ФП в течение 3 месячного <i>run-in</i> -периода	Одномоментная отмена во время рандомизации	Большее снижение ОФВ ₁ в группе САЛ (4,1 %; 95%-ный ДИ – 1,6–6,6)
			≥ 2 обострений в предшествующий год				
WISP [44]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	260	Среднетяжелая / очень тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ < 80 % _{допж.})	ФП vs плацебо в исследовании	В среднем 8 лет до включения в начале исследования	Терапия иГКС прекращена	Повышение риска обострений на фоне плацебо (ОР – 1,48; 95%-ный ДИ – 1,17–1,86) и назначены ФП или плацебо

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 339.

Окончание. Начало табл. 2 см. на стр. 338.

INSTEAD [22]	26-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	581	Среднетяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ – 50–80 % _{допж.})	САЛ / ФП vs ИНД	САЛ / ФП ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	Нет различий по минимальному ОФВ ₁ через 12 нед. (среднее различие – 9 мл; 95%-ный ДИ – 45–26)
			Нет обострений в предшествующий год				
OPTIMO [46]	6-месячное проспективное «из реальной жизни», период наблюдения – 6 мес.	914	Легкая / среднетяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ > 50 % на терапии иГКС + ДДБА)	иГКС / ДДБА vs длительно действующие бронходилататоры	Регулярная терапия иГКС в течение предшествующего года	Одномоментная отмена	Нет различий между группами по числу обострений, выраженности симптомов и изменению легочной функции
			< 2 обострения в предшествующий год				
WISDOM [48]	52-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	2 485	Тяжелая / очень тяжелая ХОБЛ (ОФВ ₁ < 50 % _{допж.})	ТИО + ФП + САЛ vs ТИО + САЛ	Тройная терапия в течение 6-недельного <i>run-in</i> -периода	Ступенчатое снижение дозы ФП каждые 6 нед. до отмены	Нет различий по времени до развития 1-го среднетяжелого или тяжелого обострения (ОР – 1,06; 95%-ный ДИ – 0,94–1,19); в группе отмены – большее снижение ОФВ ₁ (–38 мл)
			1 обострение в предшествующий год				
[54]	Популяционное наблюдательное исследование длительностью 4,9 года	103 386	Пациенты с ХОБЛ, принимавшие иГКС до включения в исследование	Отмена иГКС	Назначение иГКС по данным базы назначений	–	Снижение риска развития пневмонии на 20 % через 1 мес. и на 37 % – в течение последующих 3 лет
CRYSTAL [51]	12-недельное рандомизированное открытое в параллельных группах	4 389	ХОБЛ среднетяжелого течения, на терапии иГКС / ДДБА, ДДБА или ДДАХП; ≤ 1 обострения в предшествующий год	Переключение на ГЛИ или ИНД / ГЛИ vs продолжения ранее назначенной терапии	Предшествующая терапия ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена	Улучшение ОФВ ₁ (на 71 мл) и уменьшение одышки (изменение по шкале TDI на 1,101 балла) при переводе с иГКС / ДДБА на ИНД / ГЛИ
DACCORD [47]	Проспективное «из реальной жизни», 24-месячный период наблюдения	1 258	Пациенты с ХОБЛ, принимавшие иГКС до включения в исследование	Отмена иГКС vs продолжения ранее назначенной терапии	Прием терапии иГКС	Одномоментная отмена	Нет различий по числу обострений и выраженности симптомов (оценка по САТ)
SUNSET [52]	26-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	1 053	ХОБЛ (ОФВ ₁ – 40–80 % _{допж.}) на тройной терапии	ТИО / САЛ / ФЛУ vs ИНД / ГЛИ	Тройная терапия ≥ 6 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	Нет различий по числу обострений (ОР – 1,08), в группе отмены – большее снижение ОФВ ₁ (–26 мл)
			0–1 обострение в предшествующий год				
FLASH [53]	12-недельное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах	502	ХОБЛ среднетяжелого или тяжелого течения	САЛ / ФП vs ИНД / ГЛИ	Терапия САЛ / ФП ≥ 3 мес.	Одномоментная отмена во время рандомизации	В группе ИНД / ГЛИ – улучшение ОФВ ₁ до ингаляции бронходилататора (45 мл) и ФЖЕЛ (102 мл), улучшение одышки (TDI) Нет различий между группами в использовании скоромощных препаратов и по оценке САТ
			≤ 1 обострения в предшествующий год				

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ФП – флутиказона пропионат; САЛ – салметерол; ТИО – тиотропия бромид; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопиррония бромид; ОР – отношение рисков; TDI – транзитный индекс одышки; САТ (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

шению риска обострений почти на 50 % по сравнению с больными ХОБЛ, продолжающими терапию иГКС [43, 44]. Необходимо отметить, что в данных исследованиях после отмены иГКС пациенты полу-

чали только плацебо. Во всех других последующих исследованиях пациенты ХОБЛ после отмены иГКС получали терапию длительно действующими бронхолитическими препаратами.

В исследовании COSMIC проводилось изучение отмены иГКС у пациентов ($n = 373$) с ХОБЛ среднетяжелого / тяжелого течения с частыми обострениями (≥ 2 в течение 1 года). После терапии флутиказоном / салметеролом в течение 3 мес. пациенты одной группы продолжили принимать данную терапию, а больные другой группы были переведены на терапию салметеролом [45]. В течение 1 года исследования достоверных различий между сравниваемыми группами по числу среднетяжелых / тяжелых обострений не отмечено, однако в группе иГКС показатели легочной функции были достоверно выше (различие по ОФВ₁ – 4,1 %; 95%-ный ДИ – 1,6–6,6 %).

В исследовании INSTEAD включены пациенты с ХОБЛ, у которых не было оснований для назначения иГКС – без выраженной бронхиальной обструкции (ОФВ₁ > 50 %_{долж.}) и наличия обострений в анамнезе [22]. После терапии флутиказоном / салметеролом в течение 3 мес. больные были рандомизированы на 2 группы терапии – флутиказоном / салметеролом или индакатеролом в течение 26 нед. В данном исследовании каких-либо различий между группами по числу обострений ХОБЛ не выявлено (ОР – 0,86; 95%-ный ДИ – 0,62–1,20) или ОФВ₁ (различие составило 9 мл) [22]. Интересно отметить, что после отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ ухудшения качества жизни и усиления выраженности симптомов также не отмечено. Результаты исследования INSTEAD были воспроизведены в последующих исследованиях из реальной практики OPTIMO и DACCORD.

В исследовании OPTIMO были включены пациенты с ОФВ₁ > 50 % и < 2 обострениями в течение предшествующего года [46]. Решение об отмене иГКС принималось лечащим врачом в момент включения пациента в исследование. Через 6 мес. терапии каких-либо различий между группами по числу обострений, выраженности симптомов или изменению легочной функции не отмечено.

В другом исследовании DACCORD ($n = 1\ 258$; средний ОФВ₁ – 60 %_{долж.}) решение об отмене иГКС также принималось лечащим врачом в момент начала исследования. У 19 % пациентов иГКС были отменены, и в течение 2 лет наблюдения различий между пациентами, принимающими и не принимающими иГКС, по числу обострений и выраженности симптомов не отмечено [47]. Более того, через 2 года после отмены иГКС риск развития обострений был численно меньше, чем в группе продолжающих терапию иГКС [47].

В наиболее крупном на сегодня исследовании WISDOM ($n = 2\ 485$) проводилось сравнение терапии тиотропием, салметеролом и флутиказоном пролонгированной терапии тиотропием, салметеролом и постепенным (каждые 6 нед.) снижением дозы иГКС до его полной отмены [48]. До включения в исследование у всех пациентов с ХОБЛ отмечена выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 50 %) и как минимум 1 обострение в предшествующий год. Показано, что при отмене иГКС число

обострений ХОБЛ не повышалось по сравнению с пациентами, продолжающими терапию иГКС (ОР – 1,06; 95%-ный ДИ – 0,94–1,19) [48]. Отмена иГКС привела к статистически достоверному снижению показателей легочной функции (среднее различие по ОФВ₁ – 38 мл), которое, однако, не являлось клинически значимым [48]. При последующем анализе данных WISDOM показано, что скорость снижения функции легких у пациентов с ХОБЛ, которые прекратили прием иГКС, не отличалась от таковой у пациентов, которые продолжали использовать иГКС [49]. В ходе специального анализа исследования WISDOM обнаружено, что у пациентов с более высоким количеством эозинофилов в крови на скрининге было больше шансов на развитие обострений после прекращения лечения иГКС [50]. Продолжение терапии иГКС связано со снижением частоты умеренных или тяжелых обострений в небольших подгруппах пациентов с количеством эозинофилов ≥ 300 кл / мкл или ≥ 4 %, тогда как различий в частоте обострения после прекращения иГКС у пациентов с количеством эозинофилов < 4 % или < 300 кл / мкл не отмечено.

В открытом рандомизированном исследовании CRYSTAL также показано, что при переводе пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения с выраженными симптомами (одышка по mMRC ≥ 1 балла) с терапии иГКС / ДДБА на терапию фиксированной комбинацией индакатеролом / гликопирронием в течение 12 нед. улучшался показатель ОФВ₁ (на 71 мл; 95%-ный ДИ – 36–107 мл) и уменьшалась одышка (изменение по шкале TDI на 1,101 балла, 95%-ный ДИ – 0,071–0,132) [51].

При проведении 26-недельного рандомизированного исследования SUNSET ($n = 1\ 053$) изучалась возможность отмены терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ, получавших тройную терапию ≥ 6 мес. [52]. В рамках данного исследования больные ХОБЛ (ОФВ₁ – 40–80 %_{долж.}) с ≤ 1 обострением в предшествующий год были рандомизированы на 2 вида терапии: тиотропий + салметерол / флутиказон или индакатерол / гликопирроний. Не отмечено различий между группами пациентов по числу обострений (ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 0,83–1,40), но в группе отмены иГКС наблюдалось небольшое снижение ОФВ₁ (–26 мл; 95%-ный ДИ – (–53)–1 мл), что не было клинически значимым. В группе пациентов с ХОБЛ, у которых уровень эозинофилов периферической крови составил ≥ 300 кл / мкл, число среднетяжелых и тяжелых обострений после отмены иГКС было достоверно выше (ОР – 1,86; 95%-ный ДИ – 1,06–3,29), что подтверждается полученными ранее данными о более высокой эффективности иГКС у данных пациентов.

В популяционном когортном исследовании отмена иГКС при ХОБЛ сопровождалась снижением риска развития клинически значимой пневмонии на 20 % уже через 1 мес. и на 37 % – в течение последующих 3 лет [54]. Таким образом, на основе результатов данных исследований (см. табл. 2) можно сделать выводы о том, что у пациентов с ХОБЛ без

частых обострений в анамнезе независимо от легочной функции ($ОФВ_1 > 50\%$ или $< 50\%$ _{долж.}) отмена иГКС не приводит к достоверному увеличению риска обострений ХОБЛ. При отмене иГКС уже в ближайшее время снижается риск возникновения НЯ, в частности, пневмонии. Однако отмена иГКС может иметь неблагоприятные последствия у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и повышенным уровнем эозинофилов периферической крови.

Алгоритмы отмены ингаляционных глюкокортико-стероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

В связи с избыточным использованием иГКС в реальной клинической практике и появлением эффективной терапии ХОБЛ с применением комбинированных бронходилататоров важной проблемой является выработка оптимального, универсального, практически применимого алгоритма отмены терапии иГКС.

При подготовке к разработке нового алгоритма по отмене иГКС группой международных экспертов учитывался целый ряд важных моментов, касающихся отмены иГКС у больных ХОБЛ, которые были сформулированы в недавней публикации коллективом бельгийских авторов [3]:

1. В терапии иГКС нуждается меньшая часть больных ХОБЛ. Это пациенты с высоким показателем соотношения пользы от получаемой терапии и возможного риска, которые включают в себя больных, страдающих одновременно ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), а также лиц с частыми обострениями, несмотря на оптимальную бронходилатационную терапию.
2. иГКС-содержащую терапию не следует назначать больным ХОБЛ:
 - с впервые выставленным диагнозом;
 - с тяжелыми НЯ вследствие назначения иГКС;
 - с отсутствием показаний к назначению иГКС (отсутствие обострений в анамнезе).
3. Отмена иГКС может быть рассмотрена у больных с отсутствием видимых показаний к назначению иГКС в прошлом. Это чаще всего пациенты, лечение которых начато до появления современных рекомендаций, а также нового класса препаратов – фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА.
4. Анализ доказательной базы говорит о том, что данные по этому вопросу ограничены по количеству, гетерогенны по дизайну (рандомизированные, контролируемые или обсервационные), популяции включаемых пациентов (разные степень тяжести заболевания и частота обострений).
5. Следует учитывать, что на сегодняшний день нет достаточно обоснованных практически приемлемых рекомендаций в отношении тактики отмены иГКС – одномоментной или постепенной. Имеются довольно ограниченные данные о том, что возможны системные проявления угнетения эндогенной стероидной продукции, подобные тем, которые отмечались в исследовании

ISOLDE во вводимом периоде при отмене иГКС [55]. С другой стороны, в реальной клинической практике отмечается довольно низкий уровень приверженности к иГКС, так что больные ХОБЛ во многих случаях не принимают назначенную терапию [11, 53, 56].

D. Cataldo et al. предложен довольно простой алгоритм, в котором ключевым фактором, определяющим целесообразность назначения той или иной терапии, является наличие или отсутствие обострений [3]. Они считают, что пациентам без обострений в течение предшествующего года (приблизительно 75% от общей популяции исследования DACCORD) [57] и получавшим терапию иГКС / ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА, показана отмена иГКС и продолжение лечения с применением двойной бронходилатационной терапии.

Пациентам, перенесшим обострения в течение последних 12 мес. (25% – по данным DACCORD) [57], показан дифференцированный подход. В случае исходной тройной терапии следует рассмотреть возможность назначения дополнительной терапии и пересмотра дозировки иГКС. Если обострения отмечаются на фоне терапии комбинациями иГКС / ДДБА, то рекомендуется модификация лечения путем добавления к проводимой терапии ДДАХП или же переключение на терапию комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Наконец, в классификации GOLD (2017) показатель $ОФВ_1$ не включен в первоначальную классификацию симптомов и риска, следовательно, значительное число пациентов, первоначально отнесенных к категории D по GOLD (2013), теперь будут относиться к классу B, что указывает на низкий уровень риска. В этом случае у лиц, недавно отнесенных к классу B по GOLD (2017), лечение иГКС должно быть отменено, если уровень эозинофилов крови у них составляет < 300 кл / мкл [58].

Экспертной группой проведены несколько заседаний по выработке подходов к отмене терапии иГКС у больных ХОБЛ [59–61]. Членами экспертной группы проанализированы имеющиеся на сегодняшний день подходы и алгоритмы отказа от иГКС-содержащей терапии и переключения на лечебные режимы, свободные от приема иГКС. Подчеркнуто, что большое количество факторов, которые следует учитывать в определении дальнейшей тактики лечения в уже разработанных протоколах, приводит к существенному усложнению алгоритма и невозможности его использования в реальной практике. В то же время попытки упрощения подходов за счет использования минимального количества факторов, определяющих дальнейшую тактику, не позволяют дать рекомендации при разных вариантах развития клинических ситуаций. Специалисты рабочей группы попытались осуществить интегрированный подход и совместить простоту алгоритма с учетом и комплексной оценкой в определенной последовательности наиболее значимых факторов (маркеров), влияющих на принятие решений, таких как наличие обострений в анамнезе,

количество эозинофилов в периферической крови, наличие инфекции и риск развития внебольничной пневмонии [59–61].

В соответствии с алгоритмом, разработанным группой экспертов (см. рисунок), главным условием, необходимым для дальнейшего пересмотра терапии у больных ХОБЛ при отсутствии у них БА, является стабильное состояние пациента, т. е. отсутствие у него обострений в течение последних 3 мес.

При соблюдении этого условия в качестве пограничного значения основного маркера, определяющего дальнейшую тактику терапии, является количество эозинофилов крови. Если количество эозинофилов в крови ниже предельного значения 300 кл / мкл, показана одномоментная отмена иГКС для пациентов, получающих комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП, иГКС / ДДБА или иГКС / ДДАХП.

При содержании эозинофилов в периферической крови выше порогового уровня > 300 кл / мкл в определении дальнейшей тактики решающее значение имеет наличие у больного ХОБЛ в прошлом инфекционных обострений и внебольничных пневмоний, определяющих высокий риск их развития в будущем [54]. Со значительным увеличением риска пневмонии на фоне приема иГКС ассоциированы следующие факторы: активное курение в настоящее время, перенесенная ранее пневмония, индекс массы тела < 25 кг / м² и выраженное ограничение воздушного потока (ОФВ₁ < 50 %) [62]. По данным крупного популяционного исследования показано, что вскоре после отмены иГКС можно ожидать снижения риска развития пневмонии [54].

Лицам с продолжающимися обострениями и «инфекционным фенотипом» (частые бактериальные

обострения, колонизация бактериями дыхательных путей, наличие бронхоэктазов), несмотря на лечение иГКС [63], также может потребоваться снижение дозы или полная отмена иГКС. Рекомендовано дополнительное длительное использование антибактериальных препаратов [64].

Снижение дозы иГКС – разумный вариант терапии для многих пациентов с ХОБЛ, например, с высоким содержанием эозинофилов и историей / риском пневмонии и инфекционных обострений. Эта тактика может привести к снижению бактериальной нагрузки на дыхательные пути и снижению риска пневмонии [10, 65].

Концепция перехода на иГКС с меньшим риском НЯ основана на данных, которые продемонстрировали существенно повышенный риск развития пневмонии при использовании более липофильных иГКС, таких как флутиказон пропионат или флутиказон фураат, но не беклометазона дипропионат или будесонид [66, 67]. Возможно, что наблюдаемые различия в заболеваемости пневмонией отражают используемую дозу иГКС. Почти во всех исследованиях флутиказон использовался в дозе 500 мкг 2 раза в сутки, тогда как будесонид – в дозе 320 мкг 2 раза в сутки.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ с анамнезом обострений и / или повышенным риском пневмонии и / или инфекционных обострений целесообразно заменить иГКС на молекулы с более низким риском НЯ, например, флутиказон – на будесонид или беклометазон [67, 68].

Отмена иГКС не рекомендуется у больных ХОБЛ с высоким содержанием эозинофилов без риска инфекционных обострений и / или внебольничной пневмонии.

Заключение

Чрезмерное использование иГКС и высокий риск серьезных НЯ на фоне иГКС-содержащей терапии диктуют необходимость отмены этого варианта лечения у пациентов с ХОБЛ, которым ее использование в соответствии с текущими рекомендациями не рекомендуется. Практическое применение отмены иГКС в повседневной клинической практике для клиницистов необходимо при ведении пациентов с ХОБЛ. Алгоритм отмены иГКС, разработанный группой экспертов, обеспечивает удобную для использования комплексную оценку наиболее важных факторов, влияющих на принятие клинического решения, таких как история обострений, количество эозинофилов в периферической крови, наличие инфекции и риск внебольничной пневмонии.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgments

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The

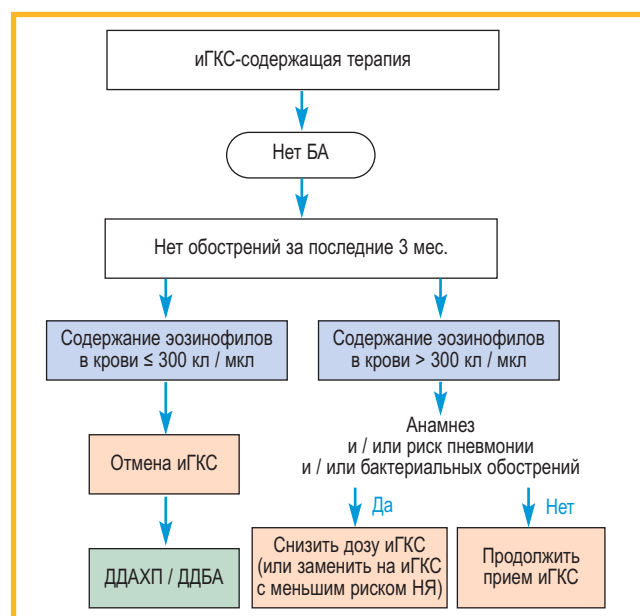


Рисунок. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, предложенный группой экспертов

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; НЯ – нежелательные явления.

Figure. An algorithm of inhaled corticosteroid withdrawal in patients with chronic obstructive pulmonary disease

author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2019 GOLD Reports. Available at: <https://gold-copd.org/gold-reports/> (Accessed: December 11, 2018).
- Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 71–86. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.004.
- Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
- Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- 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.
- Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2014; 312 (11): 1114–1121. DOI: 10.1001/jama.2014.11432.
- Lee J.H., Lee Y.K., Kim E.K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 542–549. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.
- Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
- Dicker A.J., Crichton M.L., Pumphrey E.G. et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 117–127. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.022.
- Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R. et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): pii 1700451. DOI: 10.1183/13993003.00451-2017.
- Chalmers J.D. POINT: Should an attempt be made to withdraw inhaled corticosteroids in all patients with stable GOLD 3 (30% ≤ FEV₁ < 50% predicted) COPD? Yes. *Chest.* 2018; 153 (4): 778–782. DOI: 10.1016/j.chest.2018.01.029.
- Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 295–304. DOI: 10.2147/COPD.S42366.
- 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.
- Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
- 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.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, 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.
- Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 68–73. DOI: 10.1183/09031936.03.00013303.
- Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14 (2): 192–224. DOI: 10.2174/1389450111314020006.
- Cheng S.L., Su K.C., Wang H.C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease treated with inhaled medium- or high-dose corticosteroids: a prospective and randomized study focusing on clinical efficacy and the risk of pneumonia. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 601–607. DOI: 10.2147/DDDT.S63100.
- Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789. DOI: 10.1056/NEJMoa063070.
- Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
- Rossi A., van der Molen T., del Olmo R. et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1548–1556. DOI: 10.1183/09031936.00126814.
- 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.
- Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919. DOI: 10.1183/09031936.03.00027003.
- Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2009; 136 (4): 1029–1038. DOI: 10.1378/chest.09-0821.
- Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 19–26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC.
- Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
- Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.

29. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (4): 523–525. DOI: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
30. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
31. Roche N., Chapman K.R., Vogelmeier C.F. et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment. data from the FLAME trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1189–1197. DOI: 10.1164/rccm.201701-0193OC.
32. Ernst P., Saad N., Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (2): 525–537. DOI: 10.1183/09031936.00128914.
33. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
34. Brode S.K., Campitelli M.A., Kwong J.C. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): pii 1700037. DOI: 10.1183/13993003.00037-2017.
35. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
36. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
37. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
38. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
39. Weatherall M., Clay J., James K. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009; 14 (7): 983–990. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01589.x.
40. Uboweja A., Malhotra S., Pandhi P. Effect of inhaled corticosteroids on risk of development of cataract: a meta-analysis. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2006; 20 (3): 305–309. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00397.x.
41. Huang K.W., Kuan Y.C., Chi N.F. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 37: 75–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020.
42. Rossi A.P., Zanardi E., Zamboni M., Rossi A. Optimizing treatment of elderly COPD patients: what role for inhaled corticosteroids? *Drugs Aging.* 2015; 32 (9): 679–687. DOI: 10.1007/s40266-015-0291-8.
43. van der Valk P., Monninkhof E., van der Palen J. et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1358–1363. DOI: 10.1164/rccm.200206-512OC.
44. Choudhury A.B., Dawson C.M., Kilvington H.E. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir. Res.* 2007; 8: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-8-93.
45. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2005; 60 (6): 480–487. DOI: 10.1136/thx.2004.034280.
46. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
47. Vogelmeier C., Worth H., Buhl R. et al. "Real-life" inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 487–494. DOI: 10.2147/COPD.S125616.
48. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
49. Magnussen H., Tetzlaff K., Bateman E.D. et al. Lung function changes over time following withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 651–654. DOI: 10.1183/13993003.01644-2015.
50. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
51. Vogelmeier C.F., Gaga M., Aalamian-Mattheis M. et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
52. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
53. Frith P.A., Ashmawi S., Krishnamurthy S. et al. Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology.* 2018; 23 (12): 1152–1159. DOI: 10.1111/resp.13374.
54. Suissa S., Coulombe J., Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest.* 2015; 148 (5): 1177–1183. DOI: 10.1378/chest.15-0627.
55. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S., Calverley P.M. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1999; 93 (3): 161–166. DOI: 10.1016/S0954-6111(99)90001-X.
56. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (10): 1333–1343. DOI: 10.1164/rccm.201604-0733OC.
57. Kardos P., Vogelmeier C., Worth H. et al. A two-year evaluation of the 'real life' impact of COPD on patients in Germany: The DACCORD observational study. *Respir. Med.* 2017; 124: 57–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.02.007.
58. Harlander M., Barrecheguren M., Turel M., Miravittles M. Should patients switched from D to B in the GOLD 2017

- classification be discontinued from inhaled corticosteroids? *COPD*. 2017; 14 (5): 465–468. DOI: 10.1080/15412555.2017.1342233.
59. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a role of combined bronchodilators and inhaled corticosteroids. Expert panel report]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
60. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113. / Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [New options to prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A statement of Russian Respiratory Society expert panel]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113 (in Russian).
61. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Айсанов З.Р. и др. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380. / Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Aisanov Z.R. et al. [A role of inhaled therapy for preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A statement of Russian Respiratory Society expert panel]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 368–380. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-368-380 (in Russian).
62. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 27–34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
63. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.10.024.
64. Miravittles M., Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: why, when, and for whom? *Pulm. Pharmacol Ther.* 2015; 32: 119–123. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.002.
65. Izquierdo J.L., Cosio B.G. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3539–3547. DOI: 10.2147/COPD.S175047.
66. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
67. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
68. Janson C., Stratelis G., Miller-Larsson A. et al. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3055–3064. DOI: 10.2147/COPD.S143656.

Поступила 25.06.19
Received June 25, 2019