

Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}

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

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; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Резюме

Терапевтические возможности для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) за последние годы существенно расширились, в первую очередь — за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. К двойным комбинациям для лечения ХОБЛ относятся длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в то время как под т. н. тройной терапией подразумевается комбинация ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе. В настоящей статье приводятся показания к назначению тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, представленные в разных согласительных документах и национальных рекомендациях, а также обзор последних литературных данных по эффективности и профилю безопасности данной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тройная терапия, комбинированные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206

Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}

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

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; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Abstract

Recently, therapeutic options for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been significantly extended, mainly due to new double and triple drug combinations in a single inhaler. Double combinations for treatment of COPD include long-term acting beta-2-agonists (LABA)/long-term acting muscarinic antagonists (LAMA) and LABA/inhaled corticosteroids (ICS); a triple combination is a combination of LABA, LAMA and ICS in a single inhaler. A review of consensus statements, national guidelines and recently published data about use of triple therapy in COPD, efficacy and safety of a triple combination is given in the article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, drug combination, inhaled corticosteroids.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 199–206 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легоч-

ной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1].

Воспалительный ответ индуцирует деструкцию легочной паренхимы, при этом нарушаются процессы нормального восстановления и защиты дыхатель-

ных путей. Отражением хронического воспалительного процесса при ХОБЛ является повышение количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) в различных как проксимальных, так и дистальных отделах дыхательных путей [1]. Однако несмотря на то, что и бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ ассоциируются с хроническим воспалением дыхательных путей, они отличаются по клеткам и медиаторам воспаления, вовлеченным в патологический процесс [2], хотя при ХОБЛ наблюдаются черты, более типичные для БА, которые характеризуются смешанным паттерном воспаления с увеличенным числом эозинофилов [3].

Ведущим патофизиологическим нарушением при ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока, в основе которого лежит накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах, бронхоспазм, динамическая гиперинфляция, а также фиброз и сужение просвета дыхательных путей, потеря эластической тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, потери альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей [1].

Обострения заболевания, вызванные респираторной инфекцией, воздействием поллютантов или неуточненными факторами, являются характерной чертой ХОБЛ. Во время обострения ХОБЛ типично усиление воспаления дыхательных путей, которое сопровождается еще большим ограничением воздушного потока, возникновением «воздушных ловушек», легочной гиперинфляции, нарушением вентилиционно-перфузионных отношений [3].

Важной особенностью российской популяции больных ХОБЛ является преобладание больных со среднетяжелым течением заболевания, высокой частотой госпитализаций и вызовов скорой помощи, связанных с обострениями ХОБЛ [4]. Характер ХОБЛ у российских пациентов показан по результатам исследования SUPPORT ($n = 1\,111$), согласно которым у 53 % больных ХОБЛ наблюдается выраженная бронхиальная обструкция (постбронходилатационный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — $ОФВ_1 < 50\%$ долж.). В качестве типичных для российских больных ХОБЛ отмечены выраженная симптоматика — 22,3 балла согласно оценочному тесту по ХОБЛ САТ (COPD Assessment Test) и низкое качество жизни (КЖ) — 59,1 балла по Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ). В рамках того же исследования показано, что 51 % больных ХОБЛ относились к фенотипам с частыми обострениями (> 2 обострений за прошедший год). В этих условиях выбор оптимальной терапии становится не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой [5].

Для назначения корректной терапии необходимо помнить, что ХОБЛ является гетерогенным заболеванием и при выборе препаратов для лечения следует учитывать индивидуальные особенности больного [1]. В настоящее время в лечении ХОБЛ, помимо показателей спирометрии, требуется учиты-

вать такие факторы, как выраженность симптомов заболевания, частота обострений, фенотипы заболевания и коморбидная патология.

Тройная терапия в клинических рекомендациях

Возможности лечения и индивидуального подбора терапии ХОБЛ за последние годы существенно расширились в первую очередь за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. К двойным комбинациям для лечения ХОБЛ относятся длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в то время как т. н. тройная терапия подразумевает использование комбинации ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе.

Стоит отметить, что использование тройной комбинации еще до появления на фармацевтическом рынке препаратов, содержащих ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе, было широко распространено в реальной клинической практике [6, 7]. Так, по данным ретроспективного исследования *J.C.Simeone et al.*, в США тройную терапию получали 25,5–34,5 % больных ХОБЛ еще в 2009–2013 гг. [8].

По данным многих исследований, при проведении которых изучалась комбинация иГКС, ДДБА и ДДАХП в разных ингаляторах, продемонстрированы преимущества данной терапии в отношении функциональных показателей ($ОФВ_1$), клинических симптомов и КЖ больных ХОБЛ [9–15]. При анализе результатов исследования FORWARD выявлено, что у пациентов, получавших ДДАХП в комбинации с беклометазона дипропионатом / формотеролом, по сравнению с комбинацией ДДБА + ДДАХП обострения развивались реже [16]. Преимущества тройной терапии в отношении снижения частоты обострений подтверждены и при сравнении с комбинацией иГКС + ДДАХП [17].

В настоящее время в мире прошли все фазы клинических испытаний, зарегистрированы, одобрены к применению и уже используются в реальной клинической практике 2 препарата, содержащие тройную комбинацию, — беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний в дозе 100 / 6 / 12,5 мг соответственно, назначаемый 2 раза в день (форма доставки — дозированный аэрозольный ингалятор — ДАИ), и флутиказона фуоат / вилантерол / умеклидиний в дозе 100 / 62,5 / 25 мг с 24-часовым действием (форма доставки — дозированный порошковый ингалятор — ДПИ Эллипта®).

В предыдущей версии Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) рекомендации по лечению касались только начальной терапии. Однако у многих больных ХОБЛ на фоне лечения сохраняются симптомы, рецидивируют обострения и терапия недостаточна, в связи с чем в последней редакции GOLD представлены алгоритмы по наращиванию объема терапии для па-

циентов разных групп (А, В, С, D). Согласно указанным алгоритмам, у пациентов группы D при персистенции симптомов заболевания и развитии новых обострений на фоне терапии ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА рекомендуется назначение тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС. Указано, что при назначении тройной комбинации улучшаются показатели функции легких, уменьшаются клинические симптомы, снижается риск развития обострений [3].

В Федеральных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ (2018) [1] приводятся следующие показания к проведению тройной терапии:

- повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) на фоне проводимой терапии длительно действующими бронходилататорами при наличии у пациента БА и / или эозинофилии крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл);
- недостаточная эффективность терапии иГКС / ДДБА.

Одним из подходов к выбору терапии ХОБЛ является также разделение пациентов на фенотипы и подбор лечения в соответствии с ними. Так, согласно рекомендациям Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (*Spanish COPD Guidelines*), тройная терапия рекомендуется в первую очередь пациентам с перекрестом БА и ХОБЛ с высоким риском обострений, а также лицам с частыми обострениями эмфизематозного и бронхитического фенотипа [18]. М. Miravittles и А. Anzueto предложен алгоритм лечения ХОБЛ, согласно которому тройная терапия показана больным с эозинофилией крови при сохранении обострений, несмотря на терапию ДДБА / ДДАХП [19].

Влияние на частоту обострений

Основным клиническим показателем эффективности противовоспалительных препаратов для лечения ХОБЛ является их влияние на обострения (частоту, число больных, переносящих как минимум 1 обострение в год, сроки до ближайшего обострения). Таким образом, основным ориентиром для назначения и, соответственно, показателем эффективности тройной терапии будет частота обострений ХОБЛ [3].

Одним из последних и ключевых для определения ниши тройной терапии в лечении ХОБЛ является многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы IMPACT.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности 52-недельного курса терапии флутиказона фураотом / умеклидинием / вилантеролом по сравнению с флутиказона фураотом / вилантеролом и умеклидинием / вилантеролом в отношении частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени. Средство доставки для всех препаратов — ДПИ Эллипта®.

В исследовании принимали участие больные ХОБЛ ($n = 10\,355$) старше 40 лет с наличием выраженных симптомов заболевания (САТ ≥ 10 баллов). Критериями отбора являлись показатели $ОФВ_1 < 50\%$ долж. с наличием в анамнезе ≥ 1 обострения ХОБЛ средней или тяжелой степени за прошедший год, а также $ОФВ_1$ в пределах 50–80 % и наличие 2 обострений средней степени тяжести или 1 тяжелого обострения за прошедший год [20].

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в год у лиц, получающих тройную терапию, составила 0,91 vs 1,07 у получавших флутиказона фураот / вилантерол (относительный риск (ОР) — 0,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,8–0,9; $p < 0,001$) и 1,21 обострения в год — при терапии умеклидинием / вилантеролом (ОР — 0,75; 95%-ный ДИ — 0,7–0,81; $p < 0,001$). В случае тройной терапии также достоверно увеличивалось время до наступления обострений средней и тяжелой степени по сравнению с терапией флутиказона фураотом / вилантеролом (отношение шансов (ОШ) — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,8–0,91; $p < 0,001$) и умеклидинием / вилантеролом (ОШ — 0,84; 95%-ный ДИ — 0,78–0,91; $p < 0,001$) (рис. 1). Достоверные различия получены и при включении в анализ оценки частоты легких обострений, при которых требуется только увеличение доз короткодействующих бронхолитических препаратов. Так, риск развития всех обострений (легких, средней тяжести и тяжелых) у лиц, получающих тройную терапию, был на 16 % меньше, чем у принимавших флутиказона фураот / вилантерол ($p < 0,001$) и на 25 % меньше по сравнению с больными, получавшими умеклидиний / вилантерол ($p < 0,001$) [20].

Отдельно следует выделить влияние различных видов терапии на частоту тяжелых обострений ХОБЛ. При терапии флутиказона фураотом / вилантеролом / умеклидинием данный показатель составил 0,13, у принимавших флутиказона фураот / вилантерол — 0,15 (разница между группами — 13 %; $p = 0,06$), а при назначении умеклидиния / вилантеролола — 0,19 (при тройной терапии ОР — 0,66; 95%-ный ДИ — 0,56–0,78; $p < 0,001$) [20].

Существенным является также достоверное уменьшение частоты госпитализаций, обусловлен-

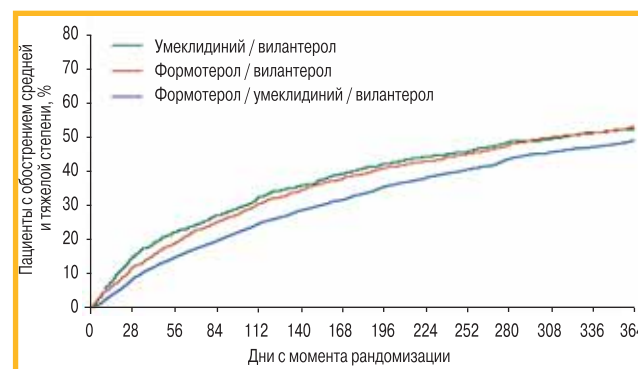


Рис. 1. Влияние различной терапии на время до возникновения первого обострения [20]

Figure 1. An impact of different therapeutic regimens on the time to the first exacerbation of COPD [20]

ных ХОБЛ, на фоне лечения флутиказона фууроатом / умеклидинием / вилантеролом по сравнению с умеклидинием / вилантеролом [20].

Снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии подтверждено и по результатам исследования FULFIL (*Lung Function and Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Closed Triple Therapy*). FULFIL ($n = 1\,810$; возраст — ≥ 40 лет) — двойное слепое многоцентровое РКИ с использованием 2 плацебо, целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 24-недельного курса тройной терапии (флутиказона фууроат / вилантерол / умеклидиний 100 / 62,5 / 25 мг в ингаляционном устройстве Эллипта®) и терапии иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол 400 / 12 мг в ингаляторе Турбухалер, назначаемый 2 раза в день). В исследовании FULFIL приняли участие больные ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания (CAT ≥ 10 баллов) и высоким риском обострений (ОФВ₁ $< 50\%$ долж.; наличие обострений за прошедший год обязательно или ОФВ₁ 50–80 % долж. с наличием в анамнезе ≥ 2 обострений средней степени тяжести или ≥ 1 обострения, потребовавшего госпитализации за прошедший год). Больные получали тройную терапию ($n = 911$) и иГКС / ДДБА ($n = 899$) [21]. По данным исследования FULFIL, при терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием снижалась частота обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени на 35 % по сравнению с терапией будесонидом / формотеролом (95%-ный ДИ — 14–51; $p = 0,002$) [21].

В рамках исследования TRILOGY при терапии бекламетазона дипропионатом / формотеролом / гликопирронием риск развития обострений ХОБЛ снижался на 23 % по сравнению с бекламетазона дипропионатом / формотеролом, а в исследовании TRINITY — на 20 % по сравнению с приемом тиотропия бромидом [22].

Эффективность тройной терапии в отношении снижения частоты обострений подтверждено результатами многоцентрового исследования TRIBUTE. В данное исследование вошли тяжелые больные (ОФВ₁ $< 50\%$) ХОБЛ ($n = 1\,532$) с наличием выраженных симптомов (CAT > 10 баллов) и по меньшей мере 1 обострения средней или тяжелой степени за прошедший год, получающие до вхождения в исследование постоянную терапию иГКС / ДДБА, ДДАХП, ДДАХП / ДДБА или ДДАХП + иГКС. ОР развития обострений на фоне терапии бекламетазона дипропионатом / формотеролом / гликопирронием при сравнении с индакатеролом / гликопирронием составил 0,848 (95%-ный ДИ — 0,723–0,995; $p = 0,043$) [23].

Клинические симптомы

Одной из основных целей лечения ХОБЛ является уменьшение клинических симптомов, в первую очередь — одышки, в связи с чем сложно переоценить результаты исследования IMPACT, согласно кото-

рым среди респондентов ($n = 5\,058$) большее число пациентов, у которых произошло клинически значимое уменьшение одышки (изменение оценки по шкале транзитного индекса одышки (*Transition Dyspnea Index* — TDI) более чем на 1 балл) отмечено в группе получавших тройную терапию по сравнению с обеими группами сравнения (36 % — принимавшие тройную терапию, 29 % — флутиказона фууроат / вилантерол, 30 % — умеклидиний / вилантерол). ОШ для данного показателя составило 1,36 при сравнении тройной терапии с флутиказона фууроатом / вилантеролом (95%-ный ДИ — 1,19–1,55; $p < 0,001$) и 1,33 — при сравнении эффектов тройной терапии и вилантерола / умеклидиния (95%-ный ДИ — 1,13–1,57; $p < 0,001$) [20].

Достоверные различия между группами выявлены и в отношении влияния терапии на КЖ пациентов с ХОБЛ: различия по оценке SGRQ составили –1,8 балла (95%-ный ДИ — (–1,24) — (–1,1); $p < 0,001$) между группами лиц, получающих флутиказона фууроат / умеклидиний / вилантерол и флутиказона фууроат / вилантерол, и –1,8 балла (95%-ный ДИ — (–2,6) — (–1,0); $p < 0,001$) при сравнении терапии флутиказона фууроатом / умеклидинием / вилантеролом и умеклидинием / вилантеролом [20]. В рамках исследования FULFIL достоверное улучшение КЖ на фоне тройной терапии по сравнению с двойной комбинацией подтвердилось. Так, на фоне применения флутиказона фууроата / вилантерола / умеклидиния динамика оценки по SGRQ составила –6,6 балла (95%-ный ДИ — (–7,4) — (–5,7)), а на фоне будесонида / формотерола — (–4,3) балла (95%-ный ДИ — (–5,22) — (–3,4); $p < 0,001$) [21].

Функциональные показатели

В рамках исследования IMPACT подтвердилось и достоверно более значимое влияние тройной терапии на показатели функции легких по сравнению с терапией как иГКС / ДДБА, так и ДДБА / ДДАХП. ОФВ₁, измеренный до ингаляций, при лечении флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием отличался от значений данного параметра на фоне терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом на 97 мл (95%-ный ДИ — 85–109; $p < 0,001$) и на 54 мл (95%-ный ДИ — 39–69; $p < 0,001$) — при сравнении с терапией умеклидинием / вилантеролом [20].

Динамика функциональных показателей на фоне терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием и будесонидом / формотеролом в исследовании FULFIL была следующей: на 24-й неделе тройной терапии ОФВ₁ увеличился на 142 мл (95%-ный ДИ — 126–158), в то время как при использовании иГКС / ДДБА ОФВ₁ в этой временной точке уменьшился на 29 мл (95%-ный ДИ — (–46) — (–13); $p < 0,001$ между группами) [21].

В рамках исследования TRILOGY показано, что комбинация бекламетазона дипропионат / формотерол / гликопирроний превосходит бекламетазона дипропионат / формотерол по влиянию на базальный уровень ОФВ₁ в среднем на 0,81 л (95%-ный

ДИ — 0,052–0,109; $p < 0,001$) и ОФВ₁, измеренный через 2 ч после ингаляции, — на 0,117 л (95%-ный ДИ — 0,086–0,147; $p < 0,001$) [22].

Влияние на показатели смертности

В исследовании IMPACT летальный исход зафиксирован у 50 (1 %) пациентов, получающих тройную терапию, 49 (1 %) больных, принимающих флутиказона фуруат / вилантерол и 39 (2 %) — умеклидиний / вилантерол. В группе лиц, в состав терапии у которых входили иГКС, смертность от всех причин была достоверно ниже: по сравнению с умеклидинием / вилантеролом при тройной терапии ОШ составило 0,58 (95%-ный ДИ — 0,38–0,88; $p = 0,01$), а по сравнению с умеклидинием / вилантеролом и флутиказона фуруатом / вилантеролом ОШ — 0,61 (95%-ный ДИ — 0,4–0,93; $p = 0,02$). Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 1 000 человек среди получавших тройную терапию составил 4,2, среди лиц, получавших флутиказона фуруат / вилантерол — 6,0, а в группе умеклидиния / вилантерола — 5,2. Соответствующие показатели смертности от респираторных причин во время лечения флутиказона фуруатом / умеклидинием / вилантеролом составили 4,0; при лечении флутиказона фуруатом / вилантеролом — 3,4; умеклидинием / вилантеролом — 8,7 на 1 000 больных. Частота смертей непосредственно от ХОБЛ составила в группе тройной терапии 4,8, в группе флутиказона фуруата / вилантерола — 4,0, а умеклидиния / вилантерола — 8,7 на 1 000 пациентов [20].

Полученные данные согласуются с результатами крупного ретроспективного исследования *P.M.Short et al.*, в котором анализировалась база данных пациентов с ХОБЛ с 2001 по 2010 гг. [24]. В указанной работе оценивалось влияние добавления ДДАХП к иГКС / ДДБА на смертность от всех причин, частоту госпитализаций, связанных с респираторными заболеваниями, назначение курсов пероральных ГКС. ОШ для риска летального исхода при использовании ДДАХП + иГКС / ДДБА в сравнении с иГКС / ДДБА составило 0,65; для госпитализации — 0,85; для назначения ГКС — 0,71.

Эозинофилия крови, частота обострений как показания к тройной терапии

По результатам исследований с использованием фибробронхоскопии показано, что увеличение числа эозинофилов крови у больных ХОБЛ ассоциируется с увеличением их содержания в мокроте и слизистой бронхов и утолщением базальной мембраны [25]. Важно также отметить, что при эозинофильном фенотипе ХОБЛ колонизация патогенными бактериями в дыхательных путях менее выражена [26].

Также по результатам исследований подтвердилось, что потенциальным биомаркером для определения показаний для назначения иГКС / ДДБА является эозинофилия крови [27–29]. Так, в исследовании

S.H.Siddiqui et al. показано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией крови при приеме комбинации иГКС / ДДБА частота обострений снижалась более существенно, чем при монотерапии ДДБА [30]. В исследовании [31] также показано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией крови ≥ 4 и ≥ 5 % частота обострений средней и тяжелой степени увеличивалась при отмене иГКС.

Зависимость эффективности тройной терапии от уровня эозинофилии крови подтверждена в исследовании TRINITY: в группе пациентов с эозинофилией ≥ 2 % частота обострений средней и тяжелой степени снижалась в большей степени, чем при приеме тиотропия [32].

В то же время в исследовании IMPACT достоверное снижение частоты обострений на фоне тройной терапии по сравнению с использованием комбинированных бронходилататоров не зависело от уровня эозинофилии крови, хотя в случае показателей эозинофилов крови > 150 клеток в 1 мкл частота обострений снижалась в большей степени. При этом следует отметить, что у 43 % участников исследования IMPACT количество эозинофилов крови составило > 150 клеток в 1 мкл [20].

Использование эозинофилии крови в качестве биомаркера, указывающего на потенциальную эффективность иГКС, затрудняет вариабельность уровня эозинофилов с течением времени [27, 32–34]. Так, *S.Pascoe et al.* обнаружено, что у 33 % больных ХОБЛ с числом эозинофилов < 2 % при скрининговом исследовании через 52 нед. уровень эозинофилов превысил данный порог [27]. Дальнейшие исследования требуются и для определения точного порогового значения эозинофилии крови, используемого для уточнения показаний к назначению иГКС в составе комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ [35].

В качестве основного показания для назначения тройной терапии, помимо эозинофилии крови и сопутствующей БА, большинством экспертов рассматриваются частые обострения [3, 18, 19], в связи с чем результаты многоцентрового РКИ KRONOS, свидетельствующие о высокой эффективности комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП у больных ХОБЛ независимо от частоты обострений, сложно переоценить. В данное исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 1\,902$) 40–80 лет с персистирующими симптомами заболевания (САТ ≥ 10 баллов), несмотря на терапию ≥ 2 ингаляционными препаратами в течение как минимум 6 мес. Важно подчеркнуть также критерии исключения в данной работе — наличие сопутствующей БА и других хронических респираторных заболеваний, обострение ХОБЛ, при котором потребовалось применение системных ГКС или антибактериальных препаратов в течение предшествующих 6 нед. Следует заметить одну из ключевых особенностей полученной выборки: у 74 % больных не отмечено ни одного обострения, у 88 % — ни одного тяжелого и ≤ 1 обострения средней степени тяжести за прошедший год. Кроме того, уровень эозинофилов ≥ 150 клеток в 1 мкл зафиксирован только у 51,8 % больных [36].

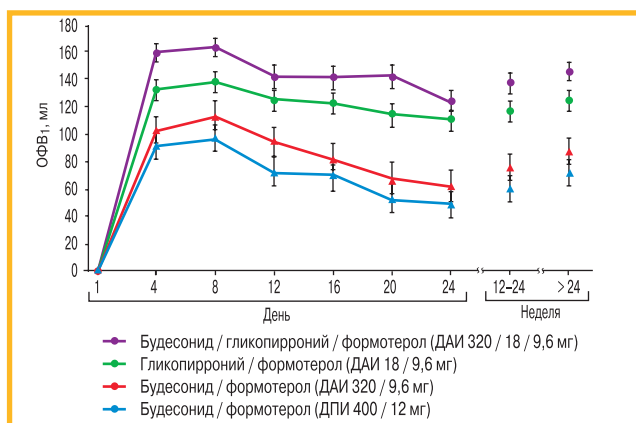


Рис. 2. Влияние различных режимов терапии на показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (измерения выполнялись утром, до проведения ингаляций) [36]
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.
Figure 2. An impact of different therapeutic regimens on the trough morning forced expiratory volume for 1 sec [36]

В качестве тройной терапии пациенты в течение 24 нед. получали будесонид / гликопирроний / формотерол посредством ДАИ, в качестве комбинации ДДАХП / ДДБА – гликопирроний / формотерол (ДАИ), а иГКС / ДДБА – будесонид / формотерол (ДАИ и ДПИ).

По результатам исследования KRONOS подтверждено преимущество тройной терапии в отношении функциональных показателей. Так, на фоне терапии будесонидом / гликопирронием / формотеролом отмечен более высокий показатель ОФВ₁, определяемый утром до ингаляций, при сравнении с группами получавших гликопирроний / формотерол 22 (4–39) мл ($p = 0,01$) и будесонид / формотерол 74 (52–95) мл ($p < 0,0001$) (рис. 2). Частота развития обострений средней и тяжелой степени на фоне тройной терапии была достоверно меньше при сравнении с терапией гликопирронием / формотеролом (статистически незначимо, но меньше при сравнении с будесонидом / формотеролом). ОР развития обострения ХОБЛ на фоне терапии будесонидом / гликопирронием / формотеролом составил 0,593 ($p < 0,0001$) при сравнении с гликопирронием / формотеролом и 0,747 ($p = 0,0635$) – при сравнении с будесонидом / формотеролом [36]. При тройной комбинации также достоверно уменьшалась одышка по шкале TDI по сравнению с будесонидом / формотеролом (средство доставки – ДПИ) и улучшалось КЖ по SGRQ по сравнению с гликопирронием / формотеролом (Ferguson KRONOS, 2018). Таким образом, тройная комбинация иГКС / ДДАХП / ДДБА должна рассматриваться в качестве возможного варианта терапии и у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ, но без частых обострений (группа В по GOLD).

Профиль безопасности

В исследовании IMPACT спектр нежелательных явлений на фоне терапии не различался между паци-

ентами, получавшими флутиказона фуруат / вилантерол / умеклидиний, флутиказона фуруат / вилантерол и умеклидиний / вилантерол. Достоверных различий не получено при сопоставлении показателей электрокардиографии, объективных признаков, лабораторных данных. Частота развития нежелательных явлений, которые привели к отмене терапии и выходу из исследования, составила 6 % в группе тройной терапии, 8 % – в группе флутиказона фуруата / вилантерола и 9 % – в группе умеклидиния / вилантерола. При этом частота отмены препаратов, связанной с ухудшением течения ХОБЛ, составила в данных группах 2, 2 и 3 % соответственно [20].

Учитывая результаты ряда исследований, подтверждающих увеличение риска пневмонии у больных ХОБЛ при использовании комбинированных препаратов, содержащих иГКС, при изучении тройной терапии всегда уделяется пристальное внимание развитию пневмоний на фоне лечения [37, 38].

Так, в рамках исследования IMPACT у всех больных со среднетяжелым и тяжелым обострением, а также подозрением на пневмонию проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки [20]. По данным исследования IMPACT, пневмония выявлена в 317 (8 %) случаях приема флутиказона фуруата / вилантерола / умеклидиния, в 292 (7 %) случаях – у принимавших флутиказона фуруат / вилантерол и у 97 (5 %) пациентов, которым назначался умеклидиний / вилантерол. Таким образом, вероятность развития пневмонии была достоверно ниже на фоне тройной терапии при сравнении с группой умеклидиния / вилантерола (ОШ – 1,533; 95%-ный ДИ – 1,22–1,92; $p < 0,001$). Достоверных различий по частоте развития пневмоний между пациентами, получающими флутиказона фуруат / умеклидиний / вилантерол и флутиказона фуруат / вилантерол, не выявлено [20].

Стоит отметить, что степень риска развития пневмоний на фоне терапии иГКС в составе различных комбинаций при ХОБЛ различается и зависит от ряда факторов (возраст, индекс массы тела, тяжесть бронхиальной обструкции, наличие в анамнезе пневмоний, используемая доза иГКС) [39–41].

Заключение

Таким образом, при обобщении последних данных клинических исследований показано, что при использовании комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в одном ингаляторе достоверно снижается частота обострений, улучшаются показатели функции легких и КЖ при ХОБЛ по сравнению с приемом различных двойных комбинаций (ДДБА / иГКС, ДДБА / ДДАХП). Описанные эффекты наблюдались также в случаях ХОБЛ с нормальным числом эозинофилов, а также у больных без частых обострений в анамнезе [20, 36].

В настоящее время продолжается дискуссия об использовании иГКС в лечении ХОБЛ, преимуществ иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП у пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ. В то же

время независимо от первоначального выбора того или иного типа двойных комбинаций наблюдаются больные ХОБЛ, у которых требуется эскалация терапии с использованием комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС [42, 43]. При этом эффективность и безопасность тройной терапии подтверждена у наиболее тяжелых пациентов с ХОБЛ.

Немаловажно также, что при использовании комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в одном ингаляторе потенциально увеличивается приверженность терапии и снижается вероятность ошибок в технике ингаляций.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO "GlaxoSmithKline Trading", Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

1. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
2. Barnes P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 183–192. DOI: 10.1038/nri2254.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
4. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD international patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
5. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология.* 2016; (3): 20–25. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i-arkhipov-v.v.-arkhipova-d.e.-stukalina-e.yu.-lazar-ev-a.a.> [Frequency of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation: description and therapeutic approaches]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2016; (3): 20–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i> (in Russian).
6. Worth H., Buhl R., Criée C.P. et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORR observational study. *Respir. Med.* 2017; 131: 77–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.008.
7. Vestbo J., Vogelmeier C., Small M., Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 729–736. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.03.002.
8. Simeone J.C., Luthra R., Kaila S. et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 12: 73–83. DOI: 10.2147/COPD.S122013.
9. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
10. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
11. Cazzola M., Andò F., Santus P. et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (5): 556–561. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.06.001.
12. Frith P.A., Thompson P.J., Ratnavadivel R. et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015; 70 (6): 519–527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
13. Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R. et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1155–1163. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.006.
14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555.
15. Sousa A.R., Riley J.H., Church A. et al. The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/longacting β_2 -agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16031. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.31.
16. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013.
17. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
18. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (7): 247–257. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.04.001 (in English, Spanish).
19. Miravittles M., Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): pii: 1602200. DOI: 10.1183/13993003.02200-2016.
20. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Eng. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.

21. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
22. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
23. 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. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
25. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1181–1184.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
26. Kolsum U., Donaldson G.C., Singh R. et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 88. DOI: 10.1186/s12931-017-0570-5.
27. 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.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
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. Siddiqui S.H., Pavord I.D., Barnes N.C. et al. Blood eosinophils (EOS) are a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids (ICS): an across-trials modelbased approach. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): OA1763.
31. 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.
32. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
33. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
35. Calverley P.M., Magnussen H., Miravittles M., Wedzicha J.A. Triple therapy in COPD: What we know and what we don't. *J. COPD.* 2017; 14 (6): 648–662. DOI: 10.1080/15412555.2017.1389875.
36. 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.
37. 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 doubleblind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
38. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.30.
39. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
40. Singh D., Roche N., Halpin D. et al. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (5): 541–549. DOI: 10.1164/rccm.201606-1179PP.
41. 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.
42. Karur P., Singh D. Optimum treatment for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation prevention. *Ann. Trans. Med.* 2016; 4 (24): 531. DOI: 10.21037/atm.2016.11.58.
43. Singh D. Single inhaler triple therapy with extrafine beclomethasone, formoterol and glycopyrronium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (11): 1279–1287. DOI: 10.1080/14656566.2018.1498841.

Поступила 04.04.19
Received April 04, 2019